

О.В. СИНЯЧЕНКО, Г.А. ИГНАТЕНКО,
И.В. МУХИН, Н.А. ВОЛОДКИНА

Донецкий государственный медицинский университет,
пр. Ильича, 16, Донецк, 83003, Украина
E-mail: science@dsmu.edu.ua

ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННАЯ ПОДАГРА: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ



Представлены результаты анализа клинико-рентгено-лабораторных особенностей течения подагры у 74 больных с наследственной обусловленностью и 94 больных с некомпromетированными генеалогиями. Показано, что наследственная форма подагры характеризуется началом заболевания в более молодом возрасте, сопровождается выраженными нарушениями пуринового обмена, приводящими к тяжелому рецидивирующему течению суставного (с наличием рентгенологических признаков костной деструкции) и почечного (уратный нефролитиаз, иммунокомплексный гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит) синдромов, раннему появлению и быстрому прогрессированию хронической почечной недостаточности. Заболевание сопровождается высокой частотой кардиоваскулярной патологии, негативно сказывающейся на сокращении продолжительности жизни пациентов.

© О.В. СИНЯЧЕНКО, Г.А. ИГНАТЕНКО, И.В. МУХИН,
Н.А. ВОЛОДКИНА, 2006

Введение. Подагра (П) встречается у населения планеты с различной частотой. Если гиперурикемия (ГУК) регистрируется у каждого десятого жителя земного шара, то среди населения Филиппин — у каждого второго [1]. Исключительно высок процент ГУК (~60 %) среди этноса маор, живущего в Новой Зеландии, что во многом обусловлено генетически детерминированным механизмом заболевания [2].

За последние полстолетия заболеваемость П возросла в 30 раз. В странах Европы ею страдают около 2 % взрослого населения, причем среди мужчин старше 50 лет она достигает 6 % [3].

В Украине П составляет 400 и более человек на 100 тыс. населения [4]. Нет однозначного ответа о причинах столь широкой и неоднородной распространенности этой болезни в мире. Большинство исследователей склоняются к мнению о двух причинах значительного роста заболеваемости — генетическим нарушениям и особенностям питания.

Цель работы заключалась в выявлении клинико-рентгено-лабораторных особенностей течения наследственно обусловленной П.

Материалы и методы. Анализировали результаты комплексного обследования и наблюдения в динамике за 168 больными первичной П, находившимися в клинике пропедевтической терапии Донецкого государственного медицинского университета на базе ревматологического и нефрологического центров Донецкого областного клинического территориального объединения за последние 15 лет. Для диагностики П пользовались критериями, рекомендованными экспертами ВОЗ (2000 г.). При собеседовании с пациентами составляли их родословные. В зависимости от наличия наследственного варианта заболевания пациенты были распределены на две группы. В первую (74 человека) вошли лица с наличием наследственного компонента П, во вторую (94 человека) — с отсутствием наследственного компонента.

Уровни мочевой кислоты и оксипуринола в крови и моче больных исследовали с помощью анализаторов «Cone-Progress» (Финляндия) и «Vitalab-Flexog» (Голландия), активность ферментов пуринового обмена (ксантиноксидазы и 5-нуклеотидазы) — спектрофотометрическим методом («СФ-46», Россия). Определяли

почечные клиренсы мочевой кислоты, оксипуринола и креатинина.

При наличии протеинурического типа нефропатии выполняли биопсию почки с последующим изучением гистологических срезов посредством световой микроскопии: 11 (14,8 %) биопсий в первой группе, 10 (10,6 %) — во второй группе больных.

Рентгенографию суставов выполняли согласно стандартным методикам и укладкам.

Статистическая оценка результатов осуществлена посредством критерия Стьюдента для параметрических показателей и хи-квадрат (χ^2) — для непараметрических. Наличие статистически достоверных различий показателей рассчитывали при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. Характеристика больных представлена в табл. 1. К этому следует дополнить, что у пациентов первой группы имелась связь возникновения П с наличием такой же болезни у родителей (более чем в 90 % — у отца). У 5 (6,7 %) пациентов дебют П приходился на детский или юношеский возраст. Начало заболевания у подавляющего большинства больных (74,3 %) проявлялось типичным болевым приступом в области I-го плюснефалангового сустава, у остальных — поражением почек.

Как следует из табл. 1, средний возраст больных на момент первичного обращения в клинику, возраст в дебюте П, а также средняя продолжительность заболевания у пациентов первой группы были существенно меньше, чем во второй. Отмечали наличие статистически достоверной разницы между средней продолжительностью жизни пациентов с наследственным вариантом болезни и без такового. Поражение почек и суставов в дебюте заболевания у пациентов первой группы наблюдали довольно часто (41,9 и 33,8 %). Статистически достоверной разницы различных вариантов артериальной гипертензии в группах больных получено не было ($\chi^2 = 5,7$; $p = 0,057$). Течение П в первой группе характеризовалось более частым развитием некорректируемой гипертензии, наличие которой, возможно, и обуславливает столь высокую частоту смертей от сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на то, что статистически достоверных различий в сроках наступления хронической почечной

Таблица 1

Проявления признаков подагры	Группы больных	
	первая (n = 74)	вторая (n = 94)
Пол больных (мужчины/женщины)	67 / 7	88 / 6
Средний возраст ($M \pm m$, годы)	33,4 \pm 1,28	39,1 \pm 0,91*
Средний возраст в начале заболевания ($M \pm m$, годы)	23,2 \pm 0,56	34,2 \pm 0,12*
Средняя продолжительность заболевания ($M \pm m$, годы)	5,2 \pm 2,06	14,6 \pm 0,10*
Средняя продолжительность жизни ($M \pm m$, годы)	44,5 \pm 2,15	56,2 \pm 0,14*
Наличие рентгенологических изменений суставов и костей, Первый признак подагры, n (%)	56 (75,6)	41 (43,6)
суставной криз	31 (41,9)	66 (70,2)
почечная колика	18 (24,3)	24 (25,5)
мочевой синдром	25 (33,8)	4 (4,3)*
Артериальная гипертензия, n (%)	54 (72,9)	67 (71,3)
латентная	1 (1,4)	2 (2,1)
стойкая	35 (33,7)	55 (58,5)
некорректируемая	18 (24,3)	10 (10,6)
Сроки наступления ХПН, n (%)		
в течение первых 5 лет с момента начала подагры	13 (17,6)	7 (7,4)
в течение первых 10 лет с момента начала подагры	28 (37,8)	18 (19,1)
Сопутствующая патология, n (%)		
хронические формы ИБС и постинфарктный кардиосклероз	18 (24,3)	7 (7,4)
сахарный диабет 2-го типа, n (%)	12 (16,2)	10 (10,6)
гипотиреоз	4 (5,4)	8 (8,5)
хронический гепатит	1 (1,4)	3 (3,2)
гиперлипидемии	26 (35,1)	44 (46,8)*
Причины смертельных исходов, n (%) ХПН	16 (21,6)	7 (7,4)
кардиоваскулярные катастрофы	16 (21,6)	14 (14,9)
цереброваскулярные катастрофы	2 (2,7)	8 (8,5)
другие причины	1 (1,6)	6 (6,4)*

Примечания. Для определения статистических различий между группами больных применен критерий Стьюдента (для параметрических показателей) и χ^2 (для непараметрических показателей). * Различия между аналогичными показателями у больных первой и второй групп статистически достоверны при $p < 0,05$.

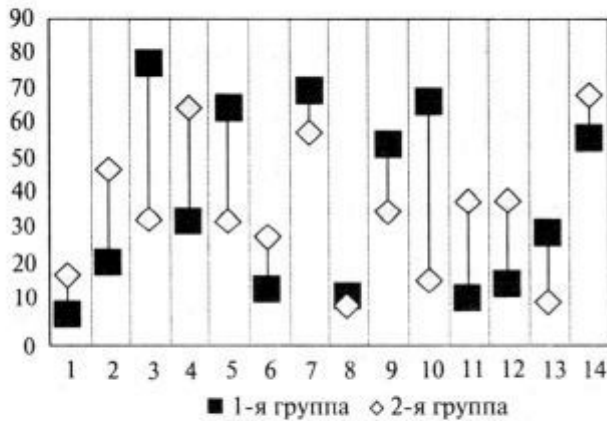


Рис. 1. Частота отдельных признаков подагры (по вертикали) у больных первой и второй групп, %: 1 — легкое течение подагры, 2 — течение подагры средней тяжести, 3 — тяжелое течение подагры, 4 — интермиттирующая форма артрита, 5 — хроническая форма артрита, 6 — латентный тип нефропатии, 7 — уролитиазный тип нефропатии, 8 — протеинурический тип нефропатии, 9 — периферические тофусы, 10 — метаболический вариант гиперурикемии, 11 — почечный вариант гиперурикемии, 12 — смешанный вариант гиперурикемии, 13 — ХПН, 14 — артериальная гипертензия

недостаточности (ХПН) не выявлено, отмечаем, что в первой группе наблюдалась тенденция к большей частоте ее развития, чем во второй. Основными причинами смерти больных 1-й группы явились ХПН и сердечно-сосудистые катастрофы.

На рис. 1 изображена частота отдельных признаков П. Из нее следует, что у пациентов первой группы преобладали среднетяжелое и тяжелое течение болезни, метаболический тип ГУК, хроническая форма артрита, уролитиазный тип нефропатии и ХПН.

У пациентов первой группы также значительно чаще встречался околосуставной остеопороз, крупные кистовидные просветления (симптом «пробойника») и остеолиз (табл. 2). Различия частоты признаков между группами больных были статистически достоверны ($\chi^2 = 15,9; p = 0,001$).

При оценке состояния пуринового обмена определены статистически достоверные различия концентрации в крови мочевой кислоты и оксипуринола, их клиренсов, а также концентрации ксантиноксидазы (табл. 3).

Гистологическое изучение биоптатов почек у больных с протеинурическим типом нефропатии выявило наличие изменений, напоминавших картину первичного мезангиального пролиферативного гломерулонефрита у 5 из 11 больных первой группы. В почечной ткани остальных 6 пациентов этой группы были выражены тубуло-интерстициально-стромально-сосудистые изменения, которые расценены нами как проявления хронического подагрического тубулоинтерстициального нефрита. У 3 из 10 биопсий почек второй группы пациентов изменения напоминали мезангио-пролиферативный гломерулонефрит, а у остальных 7 были тубулоинтерстициальные изменения, аналогичные больным первой группы.

Считается, что П наследуется по аутосомно-доминантному типу, а частота нарушений пуринового обмена среди ближайших родственников колеблется от 20 до 80 %, в основном среди мужчин первой линии родства [5]. По разным оценкам в первой линии родства П встречается в 25—60 раз чаще, чем в общей популяции [1, 6].

Для иллюстрации особенностей течения генетически обусловленной П приводим родо-

Таблица 2

Частота рентгенологических признаков поражения суставов у больных подагрой первой и второй групп, n (%)

Рентгенологические признаки	Группы больных	
	первая (n = 74)	вторая (n = 94)
Сужение суставной щели	12 (16,2)	10 (10,6)
Околосуставной остеопороз	66 (89,2)	39 (41,4)
Узурация суставных поверхностей костей	7 (9,5)	7 (7,4)
Мелкие кистовидные просветления	12 (31,1)	13 (13,8)
Крупные кистовидные просветления	39 (52,7)	36 (38,3)
Остеолиз	16 (21,6)	9 (9,6)
Изменения суставного хряща	53 (41,6)	66 (70,2)
Отложения кальция в тканях сустава и периартикулярных тканях	24 (32,4)	43 (45,7)
Статистические различия	$\chi^2 = 15,9; p = 0,001$	

Примечание. В табл. 2 представлен процент от числа пациентов в каждой из групп.

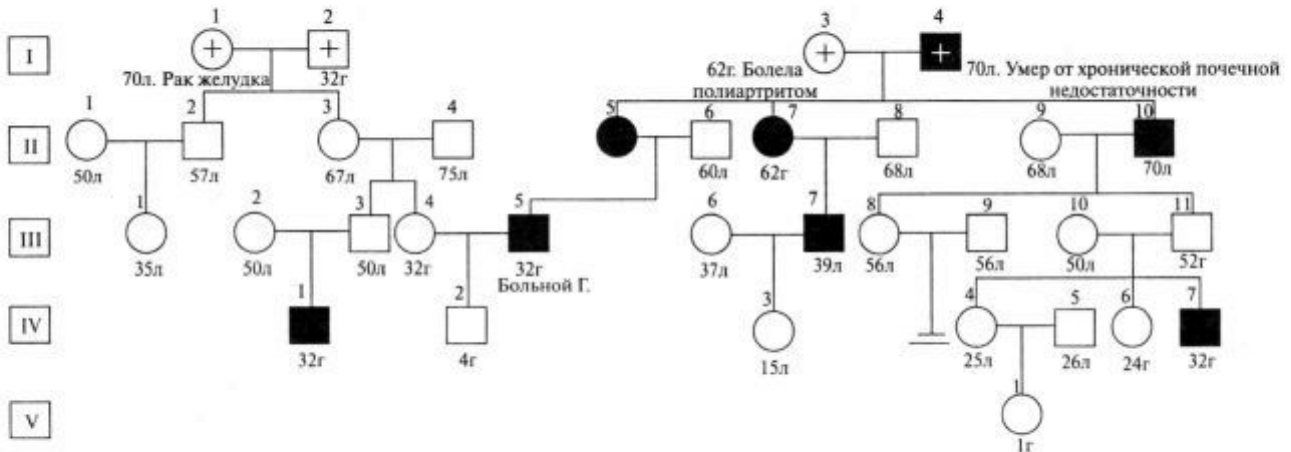


Рис. 2. Родословная больного Г., 32 года (история болезни № 31463). В каждом поколении над символами пола указан порядковый номер лиц, а под ними возраст (годы). Умершие помечены символом +, под ним обозначена причина смерти. Черным цветом помечены лица, страдающие подагрой. Символ \pm обозначает бездетный брак. Фамилии умерших в первом поколении и годы их жизни: Иванская М.И. (1878—1948); Иванский Д.М. (1890—1922); Колоша В.И. (1893—1955); Колоша П.М. (1892—1962)

словную пациента Г., 32 лет, дебют заболевания которого пришелся на 23-й год жизни (рис. 2). Особенностью течения патологии явились манифестация П с тяжелых и частых суставных атак, быстрая трансформация интермиттирующего артрита в хронический (через 2,5 года), появление периферических тофусов уже через несколько месяцев от начала болезни, сопровождающееся их самопроизвольным вскрытием и инфицированием. Через 3 года от начала заболевания развилась стойкая артериальная гипертензия. Через 4 года появились признаки нефролитиаза с отхождением уратных конкрементов. Первые признаки снижения функции почек возникли в 30-летнем возрасте.

Анализ родословной пробанда свидетельствует о том, что П страдали почти все мужчины — дедушка, дяди, двоюродный брат и племянники. При этом у племянников в возрасте 10 и 13 лет наблюдались почечные колики с отхождением конкрементов и «песка», а развитие суставного синдрома у них несколько запаздывало во времени (первый суставной криз наблюдался в возрасте 17 и 21 года соответственно).

Изучение наследования при П обнаружило нарушения синтеза ферментов, участвующих в обмене пуринов — глюкозо-6-фосфатазы и глютаминфосфорибозилпирофосфатамино-

трансферазы (рис. 3) [7, 8]. Наряду с этим установлено, что в основе развития генетически детерминированной П лежат нарушения процессов репарации клеточной ДНК [1].

При П, связанной с дефицитом гипоксантин-гуанин-фосфорибозилтрансферазы (у взрослых

Таблица 3
Показатели пуринового обмена у больных подагрой первой и второй групп ($M \pm m$)*

Показатели	Группы больных	
	первая (n = 74)	вторая (n = 94)
Мочевая кислота крови, мкмоль/л	655,1 ± 8,02	462,9 ± 26,32*
Мочевая кислота мочи, мг/сутки	821,0 ± 18,04	843,4 ± 14,58
Клиренс мочевой кислоты, мл/мин	19,6 ± 0,33	7,1 ± 1,03*
Оксипуринол крови, мкмоль/л	89,2 ± 7,21	56,0 ± 12,77*
Клиренс оксипуринола, мл/мин	29,3 ± 0,18	12,6 ± 2,34*
Ксантиноксидаза, мкмоль/л·мин	3,6 ± 0,05	7,2 ± 0,09*
5-нуклеотидаза, нмоль/мг·мин	8,4 ± 0,07	8,3 ± 0,18

*Различия между аналогичными показателями в первой и второй группах статистически достоверны при $p < 0,05$.

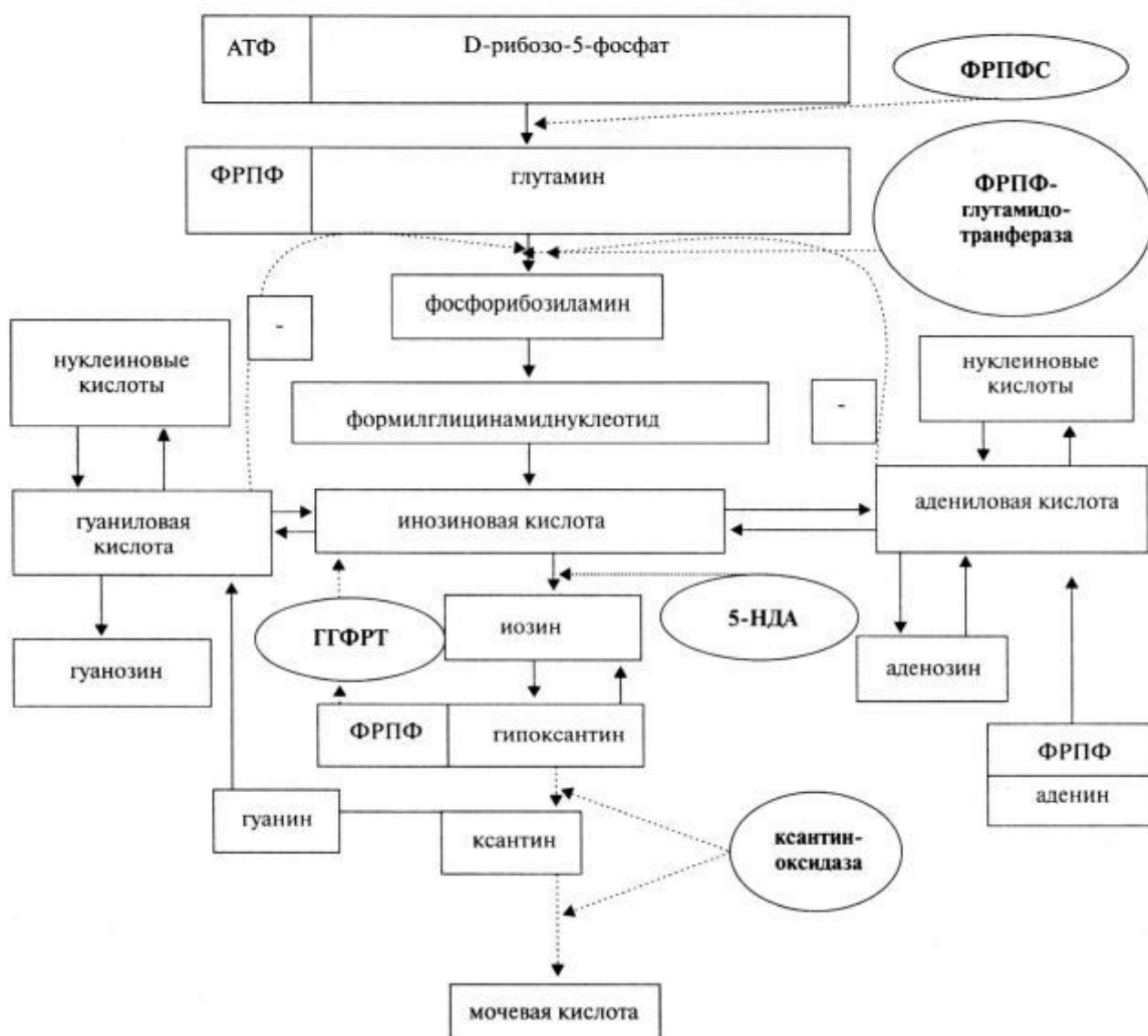


Рис. 3. Биосинтез пуриновых нуклеотидов: «—» обратная ингибиция; АТФ — аденозинтрифосфорная кислота; ФРПФ — фосфорибозилпирофосфат; ФРПФС — фосфорибозилпирофосфатсинтетаза; ГГФРТ — гипоксантин-гуанинфосфорибозилтрансфераза; 5-НДА — 5-нуклеотидаза

она составляет около 1%), заболевание манифестирует нефролитиазом или развитием тубулоинтерстициального нефрита [1, 10].

У мальчиков отсутствие гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы проявляется синдромом Lesh-Nyhan (тяжелая ГУК, спастический церебральный паралич, хореоатетоз, аутоагрессия с самоповреждениями). Особенностью клинического течения нефропатии у этих детей является уратный нефролитиаз и гематурия [9, 11]. Этот генетический дефект наследуется по рецес-

сивному типу, сцепленному с X-хромосомой. Повышение активности фосфорибозилпирофосфатсинтетазы или угнетение гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы могут сопровождаться развитием П в детском возрасте [12, 13]. Эти ферменты контролируются генами X-хромосомы, поэтому болеют преимущественно лица мужского пола [14].

Выводы. Наследственная форма подагры характеризуется ранним началом (в детском или юношеском возрасте), значительными нару-

шениями пуринового обмена метаболического типа, тяжелым и рецидивирующим течением суставного и почечного синдромов с признаками костной деструкции, поражением почек по типу уратного нефролитиаза, гломерулонефрита или тубулоинтерстициального нефрита, ранним развитием и быстрым прогрессированием ХПН, высокой частотой острой кардиоваскулярной патологии, негативно сказывающимися на средней продолжительности жизни пациентов. В этой связи целесообразна разработка терапевтических подходов, направленных как на медикаментозную коррекцию нарушенного пуринового обмена, так и базисных принципов кардио- и ренопротекции у данной категории больных.

SUMMARY. Analysis of clinical-roentgen-laboratory features of the course of hereditarily determined gout in 74 patients is represented. It is exhibited that hereditarily induced gout begins at the young age and is accompanied by the acute disturbance of purine exchange resulting in serious relapsing course of the articular (with availability of radiological attributes of osteal destruction) and the renal syndromes (urate nephrolithiasis, immune complex glomerulonephritis, tubulointerstitial nephritis) as well as in the early occurrence and rapidly progressing chronic renal insufficiency. The disease is accompanied by high frequency of the cardiovascular pathologies negatively influencing the mean lifetime of patients.

РЕЗЮМЕ. Наведено результати аналізу клініко-рентгено-лабораторних особливостей перебігу спадково обумовленої подагри у 74 хворих та 94 з родовами, вільними від неї. З'ясовано, що спадково обумовлена подагра характеризується початком захворювання в молодому віці, супроводжується вираженими порушеннями пуринового обміну, що приводять до важкого рецидиву перебігу суглобового (з наявністю рентгенологічних ознак кісткової деструкції) і ниркового синдромів (уратний нефролітіаз, імунокомплексний гломерулонефрит, тубулоінтерстиціальний нефрит), ранньої появи і швидкого прогресування хронічної ниркової недостатності. Захворювання супроводжується високою частотою кардіоваскулярної патології, яка негативно впливає на тривалість життя пацієнтів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Сняченко О.В., Баринев Э.Ф. Подагра. — Донецк : Донеччина, 1994. — 246 с.
2. Wortmann R.L. Gout and hyperuricemia // *Curr. Opin. Rheumat.* — 2002. — 14. — P. 281—286.
3. Коваленко В.М., Шуба Н.М., Корнацький В.М. Сучасний стан ревматологічної служби в Україні // *Укр. ревматол. журн.* — 2001. — 5/6, № 3/4. — С. 3—7.
4. Коваленко В.Н., Гилорыбов А.М., Проценко Г.А. Некоторые тенденции развития ревматологии в начале XXI века // *Укр. ревматол. журн.* — 2003. — 11, № 1. — С. 61—71.
5. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. Подагра — старые и новые проблемы // *Рос. мед. журн.* — 1998. — № 4. — С. 18—23.
6. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Шоничев Д.Г., Лебедева М.В. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек // *Терапевт. архив.* — 1999. — № 6. — С. 23—27.
7. Сняченко О.В. Диагностика и лечение микрокристаллических артропатий // *Лікування та діагностика.* — 1999. — № 1. — С. 21—28.
8. Сняченко О.В., Ігнатенко Г.А., Мухин І.В. Клініко-лабораторні аспекти пуринового обміну: норма та патологія // *Медицина залізн. транспорту України.* — 2004. — 9, № 1. — С. 96—100.
9. Федорова Н.Е., Григорьева В.Д. Подагра: современные представления, лечение на разных этапах заболевания // *Терапевт. архив.* — 2002. — 74, № 2. — С. 9—13.
10. Emmerson B.T. The management of gout // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — 334. — P. 445—451.
11. Harris M.D., Siegel L.B., Alloway J.A. Gout and hyperuricemia // *Amer. Fam. Physic.* — 1999. — 59, № 4. — P. 925—934.
12. McGill N.W. Gout and other crystal-associated arthropathies // *Bail. Best Res. Clin. Rheumatol.* — 2000. — 14, № 3. — P. 455—460.
13. Perkins P., Jones A.C. Gout // *Ann. Rheum. Dis.* — 1999. — 58, № 10. — P. 611—617.
14. Wise C.M., Agudelo C.A. Diagnosis and management of complicated gout // *Bull. Rheum. Dis.* — 1998. — 47. — P. 2—4.

Поступила 23.06.05