

ЛЕКЦИИ

© БАРСКОВА В.Г., МУКАГОВА М. В., СЕВЕРИНОВА М. А., ЕЛИСЕЕВ М.С., ЧИКАЛЕНКОВА Н.А. – 2012
УДК: 616.72-002.78:613.81

ДИАГНОСТИКА ПОДАГРЫ

Виктория Георгиевна Барскова¹, Майя Владимировна Мукагова¹, Мария Александровна Северинова¹,
Максим Сергеевич Елисейев¹, Наилья Алекперовна Чикаленкова²
(¹ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии» РАМН, Москва, директор – акад. РАМН, д.м.н.,
проф. Е.Л. Насонов; ²Главный клинический госпиталь внутренних войск МВД России, Москва, начальник –
И.Е. Юсупов)

Резюме. В лекции представлены современные методы диагностики подагры. Отражены данные о диагностической значимости визуализации кристаллов моноурата натрия методом поляризационной микроскопии. Отдельное внимание уделено клиническим и инструментальным признакам болезни.

Ключевые слова: подагра, диагностика, кристаллы моноурата натрия, поляризационная микроскопия, гиперурикемия, симптом «пробойника», ультразвук, «двойной контур».

GOUT DIAGNOSTICS

V.G. Barskova¹, M.V. Mukagova¹, M. Severinova¹, M.S. Eliseyev¹, N.A. Chikalenkova²
(¹Scientific Research Institute of Rheumatology of RAMS, Moscow; ²Central Hospital of Internal Army
of the Ministry of Internal Affairs of Russia, Moscow)

Summary. The modern methods of diagnostics of gout have been presented. The data of the diagnostic importance of visualization of monourat sodium crystals by the method of polarizing microscopy has been shown. The special attention has been attended to clinical and tool signs of the disease.

Key words: gout, diagnostics, crystals of monourat sodium, polarizing microscopy, hyperuricemy, “punch” symptom, ultrasound, «double contour».

В настоящее время к микрокристаллическим артритам относят пирофосфатную артропатию и подагру. Отнесены эти две болезни в эту группу из-за этиологических агентов: кристаллов пирофосфатов кальция и моноурата натрия (рис. 1). Кроме этих кристаллов, формирующихся под воздействием различных условий в суставах и обуславливающих болезненные проявления, были идентифицированы еще два типа:

О необходимости своевременной и точной диагностики подагры вряд ли стоит говорить длительно. Практически везде, где проводились эпидемиологические исследования, показано нарастание заболеваемости подагрой [4]. Для диагностики подагры в настоящий момент используются только одни критерии, которые являются классификационными [5]. Данные критерии приведены в таблице 1.

Таблица 1

Классификационные критерии подагры

А. Наличие характерных кристаллов мочевой кислоты	Б. Наличие тофусов, содержание кристаллов мочевой кислоты в которых подтверждено химически или поляризационной микроскопией	В. Наличие 6 из 12 перечисленных ниже признаков: – более одной атаки острого артрита в анамнезе – воспаление сустава достигает максимума в первый день болезни – моноартрит – гиперемия кожи над пораженным суставом – припухание и боль в первом плюснефаланговом суставе – одностороннее поражение первого плюснефалангового сустава – одностороннее поражение суставов стопы – подозрение на тофусы – гиперурикемия – ассиметричный отек суставов – субкортикальные кисты без эрозий – отрицательные результаты при посеве синовиальной жидкости
---	---	---

кристаллы холестерина и основные кристаллы кальция. Кристаллам холестерина до настоящего времени не отводилась роль патологического фактора. И это действительно так: они не специфичны и обнаруживаются при хронических артритах, в том числе при ревматоидном артрите и той же подагре [1]. Что касается основных кристаллов кальция, то их невозможно визуализировать относительно доступными микроскопическими техниками: световой и поляризационной [2]. Они носят определенно патологическое значение, но патология суставов, связанная с отложением гидроксипатитов, диагностируются только по признакам кальцификации.

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [3].

Диагноз считается достоверным при наличии критериев А и Б, являющихся самостоятельными. При отсутствии микроскопии, предложено считать наличие 6 из 12 приведенных признаков достаточным для диагностики подагры.

Действительно, диагностика подагры представляется достаточно простой и по одним клиническим данным. Хорошо известен характер острого подагрического артрита: острая боль, достижение кульминации артрита за 12 часов, вовлечение 1-го плюснефалангового сустава (ПФС) асимметричного характера. Более того, в 19-20 веке помогли описания боли при подагрическом артрите «романтического» характера: «симптом простыни» и т.д. Действительно, поражение 1-го ПФС является достаточно чувствительным, но, к сожалению, низко специфичным признаком ((0,98 (95% CI, 0,95 к 1,02) и (0,23 (0,10 к 0,35)) соответственно [6]. Подходит ли для 21 века, по счету уже четвертого столетия в истории микроско-

пии, начиная с А. Левенгука, такая статистика? В связи с этим экспертный совет EULAR рекомендует клиницистам пунктировать суставы у больных как с подозрением на подагру, так и с любым другим недифференцированным артритом. Более

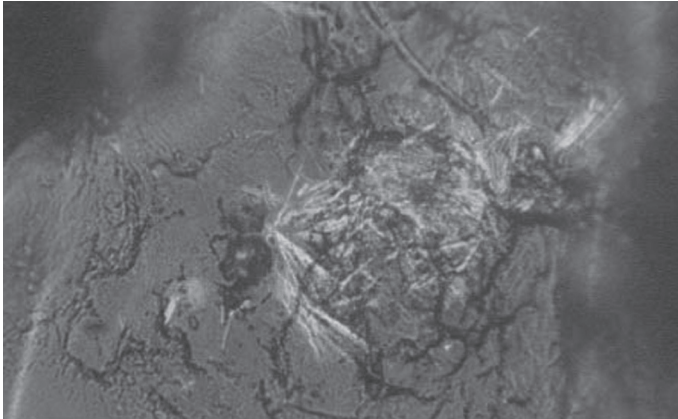


Рис. 1. Кристалл МУН при поляризационной микроскопии.

того, EULAR впервые поднял вопрос о «легитимности» диагноза, построенного исключительно на клинических данных. Одна из рекомендаций настаивает на том, что *при типичных проявлениях подагры (интермиттирующее воспаление 1-го ПФС и ГУ) клинический диагноз достаточно аккуратен, но не является определенным без подтверждения наличия кристаллов моноурата натрия (МУН)*. Выявление кристаллов МУН в синовиальной жидкости или тофусе характеризуется максимальной специфичностью (100%) при умеренной чувствительности (63-78%) [7,8]. Иными словами: если кристаллы МУН определены, то диагноз подагры достоверный, а вот если они не выявляются, то это не означает, что у больного подагра отсутствует.

Недавно проведенное исследование, с участием специально обученных четырех независимых экспертов, показало высокую чувствительность (95,3%) и специфичность (97,2%) выявления кристаллов МУН в синовиальной жидкости (СЖ) [9]. Для кристаллов пирофосфата кальция (ПФК) чувствительность составила 82%, специфичность – 78% [10].

В то же время идентификация кристаллов до сих пор не является рутинным методом и требует от исследователя большого опыта. Так, по данным H.R. Schumacher, исследование СЖ может давать и ошибочные результаты, о чем свидетельствует независимый анализ СЖ у 30 больных в 4 разных лабораториях. Кристаллы МУН обнаружили у 11 из 30 больных, причем противоречивые результаты были получены в 8 случаях. А на основании данных исследования СЖ у 34 больных с предполагаемым диагнозом подагра, у 9 он был изменен [11,12]. К возможным причинам ложноположительных и ложноотрицательных результатов можно отнести следующие:

- мелкий размер кристаллов, которые неопытный специалист может не идентифицировать;
- низкая концентрация кристаллов в СЖ (порог для надежной идентификации кристаллов МУН и ПФК в СЖ — от 10 до 100 мкг/мл);
- трудоемкость методики: необходимость просмотра > 30 полей зрения;
- артефакты, которые можно принять за кристаллы.

Предварительное центрифугирование увеличивает вероятность обнаружения в СЖ кристаллов [12].

Проще всего получить СЖ из крупного сустава, например коленного, который легко пунктировать. Для исследования достаточно одной капли СЖ на предметном стекле. Как правило, проводят исследование СЖ из коленного сустава, потому что этот сустав поражается почти при всех артропатиях; это самый крупный синовиальный сустав и это самый простой сустав для аспирации. Пункция бессимптомных коленных и первых плюснефаланговых суставов технически проста и за небольшим исключением может быть выполнена без особого дискомфорта для пациента. Бессимптомные, но минимально воспаленные суставы обычно содержат увеличенное количество СЖ, что позволя-

ет получить ее при пункции. Подробную технику пункции мы приводили ранее [13].

В обсуждаемых критериях приводятся еще 2 лабораторно-инструментальных признака: гиперурикемия и субхондральные кисты (или синдром пробойника). Рассмотрим их несколько подробнее.

Гиперурикемия

Гиперурикемия (ГУ) является частым признаком в популяции. Известны ассоциации с сахарным диабетом 2-го типа (СД 2), гипертонией, ожирением, атеросклерозом. ГУ показана единственным независимым фактором риска подагры, при этом риск растет по мере напряженности ГУ [14]. Однако существует ряд причин, которые не позволяют равнять диагностическую значимость ГУ с кристаллами МУН.

Во-первых, это собственно чувствительность и специфичность данного признака для диагностики подагры: чувствительность уровня мочевой кислоты (МК) выше 360 мкмоль/л составляет 0,67 (0,47-0,87), а специфичность 0,78 (0,51-1,05) [6]. Таким образом, высокая вероятность неправильных диагнозов, преимущественно за счет недооценки низкой специфичности и гипердиагностики, случающейся в связи с этим. А в итоге это означает неправильное ведение больных и потеря времени, что имеет большое значение для прогноза у ревматических больных.

Во-вторых, необходимо помнить, что во время атаки подагры уровень МК в сыворотке крови снижается [14]. Таким образом, снижается и диагностическая чувствительность. Поэтому исследование крови на МК должно происходить дистанционно от артрита. Хотя нам хотелось бы пояснить, что ожидать у больного подагрой нормальный уровень МК без антигиперурикемической терапии даже во время артрита не приходится. Сомнительно наличие подагры в данном случае. Однако рекомендуемая дистанционность имеет значение при назначении антигиперурикемической терапии для оценки эффекта терапии.

Симптом «пробойника»

Достаточно хорошо известен рентгенологический феномен, типичный для поздней подагры, – симптом «пробойника» (рис. 2), когда с течением болезни формируются костные деструкции. Рентгенографически диагностируемые изменения, развиваются в 10-40% случаев после повторных атак артрита, и являются одним из поздних проявлений болезни [15,16]. У большинства больных с рецидивирующим артритом и длительностью болезни 3-5 лет не удается идентифицировать какие-либо костные дефекты. Таким образом, рентгенологические изменения нельзя считать ранними для подагры [17].



Рис. 2. Симптом «пробойника» в области дистальных МФС.

При разработке классификационных критериев подагры было показано, что субкортикальные кисты без эрозий обнаруживались у 11,9% больных подагрой и у 1-3,4% больных псевдоподагрой, РА и септическим артритом. Тем не менее, несмотря на низкую чувствительность и специфичность, этот рентгенологический признак был включен в клинко-лабораторный перечень критериев подагры.

На основании собственных исследований нами также был сделан вывод, что симптом «пробойника» у больных первичной подагрой является поздним признаком, ассо-

цируется с длительным течением болезни и хроническим артритом [18]. Так же W.C. Peh и T.J. Buckley показано, что типичные четко дифференцированные «перфорированные», околоуставные эрозии с нависающими краями определяются рентгенологически не ранее чем через 6-12 лет после первого острого приступа подагры [19,20].

УЗИ в диагностике подагры

Ультразвуковое исследование (УЗИ) суставов при подагре считается перспективным направлением и не исключено, что при создании новых критериев подагры, такой признак как «двойной контур», будет предложен как инструментальный критерий.

Патологические находки, которые можно идентифицировать при помощи ультразвука при подагре можно разделить на специфические для данного заболевания и неспецифические, характерные для артритов в целом. К специфическим изменениям относят тофусоподобные изменения, которые в отличие от видимых подкожных тофусов, можно визуализировать значительно раньше при помощи УЗИ. Выявление тофусных структур способствует проведению ранних терапевтических мероприятий. Кристаллы МУН могут депонироваться на поверхности хряща, что при УЗИ выявляется как дополнительная светлая линия, параллельно линии перехода субхондральной кости в хрящ (рис. 3). С этим и связано название – «двойной контур».

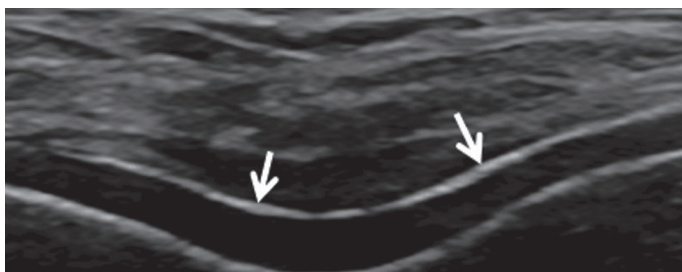


Рис. 3. Изменение наружного контура хряща. Гиперэхогенный наружный контур гиалинового хряща (поперечная проекция через мыщелки бедренной кости при максимальном сгибании в коленном суставе) [стрелки].

При изучении литературы, можно обнаружить, что первые публикации по использованию УЗИ у больных подагрой появились в 1982 и 1983 годах. Например, Tiliakos и Benson, описывали ультрасонографические отличия тофусов и ревматоидных узелков [21,22]. Длительно УЗИ в основном упоминалось при описании тофусов и синовита при атаках (Grassi, Gerster, Filiruci). Интересный аспект – ультразвуковая характеристика синовиальной жидкости у больных с артритом – был описан Farina [23]. Однако, работа была выполнена на небольшом количестве больных и не получила дальнейшего развития и отражения в критериях каких-либо артритов. Это и понятно, так как исследование опубликовано лишь одно, не проводились клинические аналогии, не исследовалась чувствительность и специфичность. Однако мы приводим это описание, так как четкое описание ультразвуковой картины может помочь докторам с наибольшей эффективностью проводить дальнейший диагностический поиск у ряда больных.

6 основных ультразвуковых признаков синовиальной жидкости описали авторы:

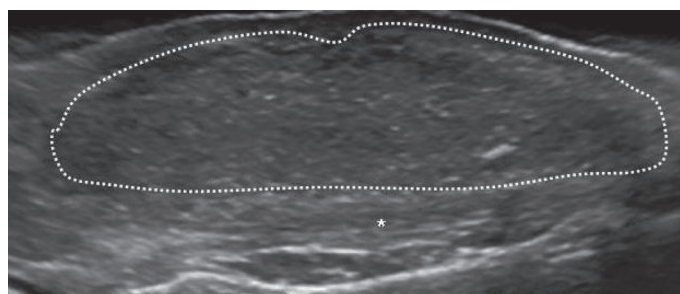
1. Анохогенная: повышенное количество гомогенно анохогенной синовиальной жидкости
2. Облачковая: эхогенные структуры (белковый материал)
3. Смешанная: анохогенная структура и белковый материал
4. «Снежная буря»: множественные гетерогенные эхогенные крапинки (9 из 10 с подагрическим синовитом)
5. Пунктирные: множественные сверкающие гиперэхогенные включения без акустических теней (10 из 12 больных с хондрокальцинозом)
6. Гранулированные: неравномерное замутнение (у 3 больных с септическим артритом).

Из приведенной градации 4 и 5 признаков непосредственно

относится к микрокристаллическим артритам. Однако необходимо помнить, что любой клинический, лабораторный или инструментальный феномен болезни, который может не всегда наблюдаться у больных с определенной нозологией, должен критически оцениваться. Например, для диагностики септического артрита вряд ли достаточно ультразвукового описания СЖ в суставе. Даже визуально у больных с хронической тофусной подагрой синовиальная жидкость часто напоминает гнойную. Для исключения ошибок, способных привести к нанесению серьезного вреда больному, EULAR советует при подозрении на септический артрит у больных с микрокристаллическими артритами производить окраску по Граму и посев синовиальной жидкости [24].

Более значимая работа, посвященная УЗИ при микрокристаллических артритах, была опубликована в 2006 году этими же авторами, которые описывали поражение суставных компонентов, а именно хряща [25]. В данную работу было включено уже 60 больных (34 с ПФА и 26 с подагрой). Особенность данной работы заключается в том, что у всех больных диагноз был верифицирован обнаружением соответствующих кристаллов в синовиальной жидкости, т.е. диагноз был высоко достоверным. Были описаны следующие специфические признаки для подагры: депонирование кристаллов МУН на поверхности хряща с различными характеристиками синовиальной жидкости (в отличие от предыдущей работы!) – от полностью анохогенной жидкости до разнообразных агрегатов различных размеров и экзогенности, микродепозиция в связках, формирование тофусов. Интересно, что еще в 2006 году признак, который сейчас активно используется в клинической практике, еще не носил названия «двойного контура».

Визуализация тофусов при УЗИ-сканировании выглядит по-разному в зависимости от их возраста и размера. На самых начальных стадиях они имеют вид узелков маленького размера, гипоехогенной и гомогенной структуры – мягкие тофусы, на этой стадии четкая их дифференциация от ревматоидных узелков затруднена. По мере увеличения их размера они становятся более эхогенными с гиперэхогенными включениями, хорошо дифференцируются от окружающих тканей, но остаются гомогенными, они могут смещать окружающие ткани или сдавливать их (сухожилия, сосуды, нервы и т.д.). Например, описаны случаи карпального туннельного синдрома, который был вызван образованием подагрического тофуса. С течением времени тофусы могут принимать формы псевдоопухолевых образований и становиться негетерогенными – твердые или смешанные тофусы, с возможными фокусами кальцификации. Может появиться



Обозначения: * – сухожилие разгибателя большого пальца.

Рис. 4. Продольное дорзальное сканирование 1 ПФС. Тофус, лежащий над сухожилием разгибателя 1 пальца.

гипоехогенное halo в случае наличия воспалительной реакции вокруг тофуса. Внутрисухожильные тофусы чаще всего лоцируются в структуре сухожилий и связок надколенника и Ахиллова сухожилия, вызывая нарушение их фибриллярной структуры, давая заднюю акустическую дорожку, что может приводить к спонтанным разрывам.

Тофусы в 1-го ПФС могут лоцироваться с тыльной, медиальной и плантарной поверхности, но чаще выявляются между головкой плюсневой кости и медиальной коллатеральной связкой. С тыльной поверхности датчик ставится по срединной линии над головкой плюсневой кости и основанием проксимальной фаланги. Оценивается: костный контур, гиалиновый хрящ, полость сустава, капсула сустава

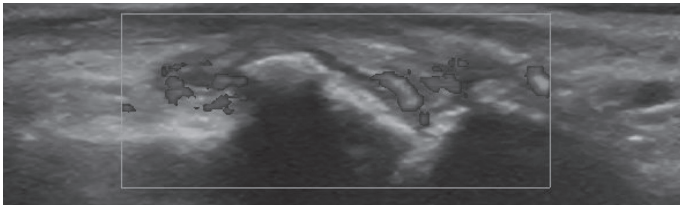


Рис. 5. Синовит 1 ПФС в режиме ЭД. На рисунке головка плюсневой кости (деформация, нечеткость контура). Синовит с неоднородным содержимым. Усиление васкуляризации.

и сухожилие разгибателя. Синовиальная жидкость лучше визуализируется с тыльной поверхности. Костные эрозии чаще выявляются по медиальной поверхности. Латерально и медиально можно лоцировать сесамовидные кости, которые тоже могут быть подвержены эрозивным изменениям.

Ультразвуковая доплерография – это методика ультра-

звукового исследования, основанная на использовании эффекта Доплера. Существует два основных типа доплерографии: цветная (ЦДГ) и энергетическая (ЭДГ). ЦДГ лучше подходит для оценки высоко-скоростных потоков в крупных сосудах, в то время как ЭДГ используется для оценки низко-скоростных потоков в мелких сосудах, являясь более чувствительным методом измерения и определения изменений в суставах и мягких тканях, помогая оценить воспалительную активность для дифференцирования неструктивной, невоспалительной синовиальной пролиферации от деструктивной, воспалительной синовиальной пролиферации.

Таким образом, выявление кристаллов МУН является ключевым для диагностики подагры. Клинические и инструментальные признаки (ГМ, поражение 1-го ПФС, рентгенологический симптом пробойника и ультразвуковой феномен двойного контура хряща) определенно помогают в диагностическом поиске, но уступают микроскопии в диагностической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wild J.H., Zvaifler N.J. An office technique for identifying crystals in synovial fluid // *Am Fam Phys.* – 1975. – Vol. 12. – P.72-81.
2. Honig S., Gorevic P., Hoffstein S., Weissmann G. Crystal deposition disease. Diagnosis by electron microscopy // *Am J Med.* – 1977. – Vol. 63. №1. – P.161-164.
3. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранняя диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных // *Научно-практич. ревматология.* – 2004. – №1. – С.5-7.
4. Roddy E., Doherty M. Epidemiology of gout // *Arthritis Research & Therapy.* – 2010. – Vol. 12. – P.223.
5. Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T., et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout // *Arthr. Rheum.* – 1977. – Vol. 20. – P.895.
6. Zhang W., Doherty M., Barskova V., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P.1301-1311.
7. Segal J.B., Albert D. Diagnosis of crystal induced arthritis by synovial fluid examination for crystals: lessons from an imperfect test // *Arthr Care Res.* – 1999. – Vol. 12. – P.376-380.
8. Swan A., Amer H., Dieppe P. The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease: a literature survey // *Ann Rheum Dis.* – 2002. – Vol. 61. – P.493-498.
9. Lumbieras B., Pascual E., Frassetto J., et al. Analysis for crystals in synovial fluid: training of the analysts results in high consistency // *Ann Rheum Dis.* – 2005. – Vol. 64. №4. – P.612-615.
10. Gordon C., Swan A., Dieppe P. Detection of crystals in synovial fluids by light microscopy: sensitivity and reliability // *Ann Rheum Dis.* – 1989. – Vol. 48. – P.737-742.
11. Schumacher H.R. Synovial fluid analysis and synovial biopsy // Kelley W.N., Harris E.D., Ruddy S., Sledge C.B., eds. *Textbook of Rheumatology.* – Philadelphia: WB Saunders Company, 1993. – P.562-578.
12. Lane L. Request centrifuging of synovial fluid for accurate gout diagnosis // *Rev Prat.* – 1994. – Vol. 44. №2. – P.197-200.
13. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Владимиров С.А. звукового исследования, основанная на использовании эффекта Доплера. Существует два основных типа доплерографии: цветная (ЦДГ) и энергетическая (ЭДГ). ЦДГ лучше подходит для оценки высоко-скоростных потоков в крупных сосудах, в то время как ЭДГ используется для оценки низко-скоростных потоков в мелких сосудах, являясь более чувствительным методом измерения и определения изменений в суставах и мягких тканях, помогая оценить воспалительную активность для дифференцирования неструктивной, невоспалительной синовиальной пролиферации от деструктивной, воспалительной синовиальной пролиферации.
14. Urano W., Yamanaka H., Tsutani H., et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol. 29. – P.1950-1953.
15. Raikin S., Colin B.T. Intraosseous gouty invasion of the talus // *Foot Ankle internat.* – 1997. – Vol. 17. – P.439-441.
16. Якунина И.А., Ильиных Е.В., Удельнова И.А. и др. Частота выявления симптома «пробойника» при рентгенологическом исследовании дистальных отделов стоп больных с подагрой: связь с длительностью болезни и течением артрита // *Научно-практич. ревматология.* – 2003. – №2. – С.222-231.
17. Борисенко Н.А., Шкиль Л.М. Подагра – болезнь старая и вечно новая. Внутренние болезни: Ревматология. – Красноярск, 2002. – 84 с.
18. Якунина И.А. Индекс тяжести подагры: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – С.60-63.
19. Peh W.C. Tophaceous gout // *Am J Orthop.* – 2001. – Vol. 30. – P.665.
20. Buckley T.J. Radiologic features of gout // *Am Fam Physician.* – 1996. – Vol. 54. – P.1232-1238.
21. Benson C.H., Gibson J.Y., Harisandikul V. Ultrasound diagnosis of tophaceous and rheumatoid nodules // *Arthritis Rheum.* – 1983. – Vol. 26. №5. – P.696.
22. Tiliakos N., Morales A.R., Wilson C.H. Jr. Use of ultrasound in identifying tophaceous versus rheumatoid nodules // *Arthritis Rheum.* – 1982. – Vol. 25. №4. – P.478-479.
23. Farina A., Filippucci E., Grassi W. Sonographic findings for synovial fluid // *Reumatismo.* – 2002. – Vol. 54. №3. – P.261-265.
24. Zhang W., Doherty M., Barskova V., et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the standing committee for international clinical studies including therapeutics. // *Ann Rheum Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P.1304.
25. Grassi W., Meenagh G., Pascual E., Filippucci E. Crystal clear-sonographic assessment of gout and calcium pyrophosphate deposition disease // *Semin Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 36. №3. – P.197-202.

Информация об авторах: Барскова Виктория Георгиевна – заведующая лабораторией, профессор, д.м.н., e-mail: barskova@irramn.ru; Елисеев Максим Сергеевич – с.н.с., к.м.н., e-mail: elicmax@rambler.ru; Мукагова Майя Владимировна – аспирант лаборатории, e-mail: maya_mukagova@mail.ru; Северинова Мария Викторовна – м.н.с. лаборатории инструментальной и ультразвуковой диагностики, e-mail: masha-sever@mail.ru; Чикаленкова Наиля Алекперовна – ГВКГ ВВ МВД РФ, e-mail: cvd-55@list.ru.