

DOI: 10.26693/jmbs04.02.033
 УДК 616.1/.4+616.7
 Полстяной А. О.

ПОДАГРА: КОРОТКИЙ ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна

andreypolstyanoj@karazin.ua

Подагра, як захворювання, протягом усього періоду сучасної історії людства привертала до себе увагу не тільки лікарів. Існує багато причин, які дозволяють назвати її дійсно «історичною» хворобою. Подагра відома людству з глибокої давнини. З історією більше 4500 років, вона є однією з найдавніших відомих хвороб. Серед усіх ревматичних захворювань саме подагра найпершою отримала опис та тривалий час була найбільш відомим захворюванням суглобів. Однак справжні причини її виникнення тривалий час залишалися невідомими.

Мета роботи – узагальнити історичні дані основних етапів розвитку наукових уявлень про подагру та причини її виникнення. Розглянути еволюцію поглядів на основні питання, пов'язані з данним захворюванням.

Подагра (гостра подагра, що виникає в першому плюснефаланговому суглобі) вперше була описана єгиптянами в 2640 р. до н.е., пізніше була визнана Гіппократом в V ст. Протягом століть вивчення подагри зазвичай обмежувалося докладним описом її клінічної картини. «Сучасна» історія подагри сходить до XVII століття, і пов'язана з ім'ям британського лікаря Томаса Сиденхема, який постраждав від цієї хвороби. Він зробив перший класичний опис гострого нападу подагри, а також описав її відмінності від ревматизму. У 1776 році шведський хімік Карл Вільгельм Шеєле виділив нову речовину із зразків пацієнтів з нефролітазом, а в 1798 році хімік Антуан де Фуркрой визначив, що це компонент сечі, і вперше використав назву «сечова кислота». Вирішальний внесок у вивчення етіології подагри вніс фізіолог Альфред Гаррод, який в 1859 році вперше виявив та задокументував факт гіперурикемії при цьому захворюванні. У 1898 році хімік Еміль Фішер зміг довести, що пурини, вироблені з використанням м'ясних продуктів і алкоголю, є основним джерелом сечової кислоти в організмі людини. Дані цих експериментів ігнорувалися понад півстоліття до публікації в 1961 році статті Данієля Маккарті і Джозефа Холландера. У своїй статті вони визначили роль уратів у розвитку гострого подагричного артриту шляхом виявлення кристалів моноурата натрію в синовіальній рідині пацієнтів з подагрою за допомогою поляризаційної

мікроскопії. Протягом решти XX століття дослідження подагри були спрямовані на вивчення її етіології, чинників ризику, патогенезу, діагностики та лікування.

Ключові слова: подагра, гіперурикемія, сечова кислота, історичний огляд, історія медицини.

Вступ. Подагра – це хронічне метаболічне системне захворювання, що характеризується порушеннями пуринового обміну, які призводять до відкладення кристалів моноурату натрію (МУН) в тканинах організму [11]. Цей процес супроводжується кристаліндукованим запаленням в місцях їх фіксації (суглоби, періартикулярні тканини, внутрішні органи) [1, 12].

Відповідно до сучасних уявлень, основним фактором розвитку подагри є гіперурикемія (ГУЕ) [1, 9, 12] – підвищена, щодо середньої статистичної норми, концентрація сечової кислоти (СК) в плазмі крові, де вона знаходиться у вигляді вільного урату натрію [1, 4, 12]. У людини верхня межа концентрації СК в нормі становить: у жінок 150–360 мкмоль/л (6 мг/дл), у чоловіків 210–400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) [10]. Концентрація СК вище зазначених показників прийнято розцінювати як ГУЕ [1, 9].

Одним з чинників, що викликає історичний інтерес до подагри, є той факт, що на неї страждало багато видатних та відомих історичних особистостей: Олександр Македонський, королі Франції та Англії в кількох поколіннях, члени родини Медічі, кілька Римських Пап, Карл V, Мікеланджело, Ісаак Ньютон, Чарльз Дарвін та багато інших [6, 10, 12]. Даний факт став основою для фольклорного виразу про подагру – «повелителька хвороб та хвороба повелителів». Починаючи з античної культури та на протязі наступних століть вона завжди була тісно пов'язана з надмірним вживанням м'ясних продуктів та алкогольних напоїв, що в ті часи могли дозволити лише заможні верстви суспільства [3, 6, 10]. Через це подагра також мала назву «хвороби королів» та «хвороби аристократів» [12]. У 1739 році Ежен Мушрон (Moucheron) опублікував брошуру «Про благородну подагру та супроводжуючі її чесноти», в якій оспівував це

захворювання, вказуючи що це хвороба розумних, обдарованих людей, королів та полководців. Шведський натураліст Карл Лінней увічнив хірургу (застарілу назву подагри суглобів кисті) в назві описаного ним океанічного виду червоного моллюска *Harpagochiragra* L. 1758 (*Littorinimorpha, Strombidae*) за схожість його мушлі зі скоцюрбленою кистю руки – характерним проявом цієї форми захворювання [15]. Таким чином, на відміну від більшості інших хвороб, репутація подагри на той час була на високому рівні [6].

Мета роботи – узагальнити історичні дані основних етапів розвитку наукових уявлень про подагру та причини її виникнення. Розглянути еволюцію поглядів на основні питання, пов'язані з даним захворюванням.

Виклад основного матеріалу. Подагра відома людству з глибокої давнини [11]. Першим документальним свідченням про це захворювання є опис подагричного артриту I плесне-фалангового суглоба часів Стародавнього Єгипту, що датується 2640–2600 роком до н.е. [5, 7, 10]. Медичні письмена та практики часів древніх цивілізацій розглядали подагру як особливе та специфічне захворювання. У V ст. до н.е. давньогрецький лікар Гіппократ першим описував клінічні симптоми подагричного артриту як синдром гострого болю в області великого пальця стопи, який він назвав «подагрою» (дослівно з латини – «нога в капкані») на основі класичної локалізації хвороби, а не її етіології. Терміном «подагра» стародавні греки називали тільки артрит великого пальця ноги. При ураженні інших суглобів, використовувалися назви «chiragra», «gonagra», «omagra» – відповідно: подагра пальців рук, колінного та плечового суглобів [6]. У своїх «Афоризмах» Гіппократ вказував на деякі епідеміологічні особливості захворювання. Їм вперше було відзначено, що подагра не зустрічається у чоловіків до пубертатного віку, у євнухів, а також у жінок до менопаузи [3]. Слід відмітити, що подібні твердження правдиві тільки для первинної подагри, у той час як вторинна може виникати навіть у дітей і жінок дитородного віку [12]. Сам Гіппократ причиною захворювання вважав надмірне накопичення однієї з рідин організму, а саме «флегми» або «слизу», яка потрапляючи в суглоб викликала запалення та біль [5]. У давньоримській медицині теорія Гіппократа в значній мірі превалювала, а хвороба носила назву «gutta» («крапля»), яке стосувалося згаданої теорії виникнення захворювання, через «погану рідину», що потрапляє в суглоб крапля за краплею [5].

Наступне свідчення о подагрі міститься в книзі китайської медицини «Хуан Ді Ней Цзін» (100 рік до н.е.) де опис симптомів гострого подагричного

артриту [12]. Історично подагра вважалася переважно чоловічою хворобою. Той факт, що вона може також виникати у жінок був вперше відзначений у 54–68 рр. н.е. римським філософом Сенекою [7].

У I ст. до н.е. давньоримський лікар Авл Корнелій Цельс першим вказав на взаємозв'язок розвитку подагри з вживанням алкоголю та надмірним переїданням, а також описав пов'язані з нею порушення функції нирок. Його сучасник Светоній вперше назвав подагру «morbus divitum» – «хворобою багатів», вказуючи, що нею хворіють переважно представники найбільш багатих верств суспільства [6].

В античні часи вже був відомий характерний перебіг подагри. Так, давньогрецький лікар Аретей Каппадокійський в I ст. н.е. вельми точно описав гострий подагричний артрит та вказав на приступоподібний перебіг захворювання [6].

На спадковість в етіології подагри вперше вказував каппадокійський лікар Аретей вже в II ст. н.е. Потім у 150 році н.е. римський хірург та філософ Гален першим описав подагричний тонус та висловив думку, що виникнення подагри пов'язано з «нестриманістю, розбещеністю та спадковістю» [12]. У той час та протягом багатьох століть, подагра вважалася результатом нестримного способу життя [7]. Популярною в той час грецькою легендою була історія про те, що богиня Подагре народилася завдяки спокусі Афродіти Діонісієм (давньогрецьким богом вина) [3].

У Візантійській імперії лікарі в якості специфічного засобу від подагри почали використовувати пізньоцвіт осінній (*Cólichicum autumnále*) – трав'янисту цибулину отруйну рослину з родини *Colchicaceae*, завдяки вмісту в ній алкалоїду трополонового ряду – колхіцину [3, 5]. Перше його використання приписується в XI ст. н.е. візантійському лікарю Олександрю Траллському [7]. Через століття в Вікторіанську епоху ліки від подагри продовжували ґрунтуватися на екстрактах цієї рослини. Пізніше, лікарі в Англії також пропонували препарати на рослинній основі. Ніколас Калпепер в своїй роботі «Complete Herbal» (1653) описував препарати з меленого хрону (*Armorácia rusticána*) і яглиці звичайної (*Aegopódium podagrária*) для полегшення більшового синдрому при подагрі.

Надалі, протягом століть, дослідження подагри обмежувалися зазвичай лише докладним описом її клінічної картини. У науковій літературі того періоду продовжувалися дискусії та міркування на тему подагри, але відмінності між нею, артритами та ревматизмом ставали все менш чіткішими та все більш заплутаними, а кожен автор інтерпретував їх по-своєму. Наприклад, давньогрецький лікар Соран Ефеський розглядав подагру та ревматизм як

«гарячу» і «холодну» форми однієї хвороби. У той же період часу термін «подагра» в цілому широко використовувався для опису багатьох хронічних захворювань суглобів [6].

«Сучасна» історія подагри бере свій початок в XVII ст. та пов'язана з ім'ям англійського лікаря Томаса Сиденхема (Sydenham), який сам страждав від цієї хвороби. Він склав перший класичний опис гострого нападу подагри, а також описав її відмінності від ревматизму [6]. Проте справжні причини подагри на той час все ще залишалися невідомими. Однак у цей самий період були зроблені перші кроки до їх пізнання. У 1776 році шведський хімік Карл Вільгельм Шеєле (Scheele) виділив з конкрементів хворих нефролітазом нову речовину [5]. У 1797 році англійський хімік Вільям Хайд Воластон, що страждав на подагру, виділив аналогічну хімічну сполуку з речовини подагричного тофуса власного вуха [6]. Спочатку речовина була названа «уролітична кислота». А в 1798 році французький хімік Антуан де Фуркруа (Fourcroy) визначив, що вона є компонентом сечі та вперше використав назву «сечова кислота». Сторіччям раніше, у 1679 році Антоні ван Левенгук, винахідник мікроскопа та один з піонерів мікроскопії зробив опис голчастої будови кристалів СК з подагричного тофуса на мікроскопічному рівні. Проте йому не вдалося визначити їх склад. Таким чином, вперше було доведено зв'язок між надмірним накопиченням в організмі СК та розвитком подагри [5]. П'ятдесят п'ять років по тому лікар і відомий антиквар Вільям Стаклі (Stukeley), який також страждав від подагри, описав кристали СК з тофуса ураженого суглоба. Вирішальний внесок у дослідження етіології та течії подагри зробив англійський фізіолог Альфред Гаррод (Garrod), який в 1848 році за допомогою мурексидної проби, а в 1859 році за допомогою лляної нитки, що була занурена в підкислену кров хворого подагрою, відкрив і вперше документально підтвердив факт ГУЕ при цьому захворюванні [6]. У своїй книзі «Природа і лікування подагри та ревматичної подагри» (1859) він написав: «Відкладення уратів можна розглядати як причину, а не наслідок подагричного запалення». Гаррод дав визначення подагри як зовсім іншої патогномічної одиниці, відмінній від ревматоїдного артриту. Крім цього він висунув гіпотезу, що її причиною може бути збільшення продукування СК або зниження її виведення нирки. Він також припустив, подагричний артрит може бути наслідком відкладення кристалів СК всередині суглобів та, що подагра може бути спричинена «вродженими порушеннями метаболізму».

У 1898 році німецький хімік Еміль Фішер (Fisher) зміг довести, що пурини, які утворюються

при вживанні м'ясних продуктів і алкоголю, є основним джерелом СК в організмі людини [6]. Експериментальне підтвердження тверджень Гаррода прийшло в 1899 році від Фрейдвейлера (Freudweiler), який продемонстрував, що гострий подагричний артрит може бути викликаний внутрішньосуглобовими ін'єкціями мікрокристалів МУН, а також від Хиза (His), який в 1900 році показав формування подагричного тофуса після підшкірних ін'єкцій кристалів уратів. Дані цих експериментів ігнорувалися протягом більш як півстоліття за публікації у 1961 році статті Даниелем МакКарті (McCarty) і Джозефом Холландером (Hollander). У своїй роботі вони визначили роль уратів у розвитку гострого подагричного артриту шляхом виявлення кристалів МУН в синовіальній рідині хворих на подагру за допомогою поляризаційної мікроскопії [6]. Вони ж визначили, що гострий приступ подагричного артриту виникає внаслідок випадання в порожнину суглоба мікрокристалів МУН, що й призводить до гострої запальної реакції в синовіальній оболонці [6]. В цей же період Сігмільлер (Seegmiller) разом зі своєю дослідницькою групою довела, що ці кристали можуть викликати запальну реакцію. Ці дані зробили можливим уточнення патогенезу гострих нападів подагри та стали основою для виділення в ревматології нової групи захворювань, що отримала назву мікрокристалічних артритів [6].

Протягом решти XX століття дослідження подагри були спрямовані на вивчення її етіології, чинників ризику, процесів патогенезу, діагностики та лікування [6, 14]. Головним досягненням в профілактиці подагри в XX ст. став алопуринол – інгібітор ферменту ксантиндегідрогенази, яка обмежує вироблення СК в організмі. В даний час алопуринол є найбільш часто використовуваним препаратом, що знижує рівень СК. Проте ряд його недоліків зробив необхідною розробку нових препаратів. Так у квітні 2008 року фебуксостат (непуриновий інгібітор ксантиноксидредуктази) був схвалений для вільного продажу під торговою назвою «Adenuric» та позиціонувався як лікарський препарат для терапії хронічної гіперурикемії у випадках, коли є накопичення депозитів уратів в тканинах. Фебуксостат став першим новим лікарським засобом від подагри за останні десятиліття, який одержала дозвіл на продаж [2].

Останні два десятиліття відіграють важливу роль у подальшому вивченні подагри. Вперше були прийняті рекомендації по діагностиці та лікуванню захворювання: в 2006 році рекомендації Європейської антиревматичної ліги (EULAR) [16], потім Великобританії, Американської колегії ревматологів (ACR), в останні роки – міжнародні рекомендації, кілька національних рекомендацій в країнах

Європи (Італія, Португалія) [14]. У 2014 році ревізії були піддані рекомендації EULAR.

Заключення. З історією, що охоплює більше ніж 4500 років, подагра є одним з найдавніших ви-

знаних захворювань. Протягом останніх 50 років успіхи в розумінні причин і патофізіології ГУЕ та подагри призвели до розробки ефективних методів лікування.

References

1. Barskova VG. Khronicheskaya podagra: prichiny razvitiya, klinicheskiye proyavleniye, lecheniye. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010; 82: 64–8. [Russian]
2. Barskova VG, Nasonov.YeL. Febuksostat novyy preparat v terapii podagry. *Naukovo-praktichna revmatologiya*. 2011; 49: 52–8. [Russian]
3. Bhattacharjee S. A brief history of gout. *International Journal of Rheumatic Diseases* 2009; 12: 61–3. <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2009.01381.x>
4. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of Gout. *Annals of Internal Medicine*. 2005; 143(7): 499-516. PMID: 16204163. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009>
5. MacKenzie RC. Gout and Hyperuricemia: an Historical Perspective. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2015; 1: 119–30. <https://doi.org/10.1007/s40674-015-0012-9>
6. Marson P, Pasero G. Some historical remarks on microcrystalline arthritis (gout and chondrocalcinosis). *Reumatismo*. 2011; 63(4): 199–206. PMID: 22303526. DOI: 10.4081/reumatismo.2011.199
7. Nuki G, Simkin AA concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis research & therapy*. 2006; 8 (Suppl 1): 51-9. PMID: 16820040. PMCID: PMC3226106. DOI: 10.1186/ar1906
8. Pascual E, Perdiguer M. Gout, diuretics and the kidney. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2006; 65(8): 981–2. PMID: 16837492. PMCID: PMC1798242. DOI: 10.1136/ard.2005.049023
9. Polstyanyoy AA. Sovremennyye predstavleniya o etiologii giperurikemii, kak patogeneticheskogo faktora razvitiya podagry. *Akual'ni problemi suchasnoi meditsini*. 2016; 2: 311–7. [Russian]
10. Polstyanyoy AA. Podagra: istoricheskiy obzor. *Molodiy vcheniy*. 2016; 11(38): 90–3. [Russian]
11. Ragab G, Elshahaly M, Bardin T. Gout: An old disease in new perspective – a review. *Journal of Advanced Research*. 2017; 8(5): 495–511. PMID: 28748116. PMCID: PMC5512152. DOI: 10.1016/j.jare.2017.04.008
12. Richette P, Bardin T. Gout. *Lancet*. 2010; 375(9711): 318–28. PMID: 19692116. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60883-7
13. Terkeltaub R. Update on gout: new therapeutic strategies and options. *Nature Reviews Rheumatology*. 2010; 6(1): 30–8. PMID: 20046204. DOI: 10.1038/nrrheum.2009.236
14. Yeliseyev MS. Algoritm diagnostiki i lecheniya podagry *RMZH*. 2015; 7: 410. [Russian]
15. Yershov V. *Charuyushchiy mir rakovin*. Moskva: Del'ta, 2005. 130 s. [Russian]
16. Zhang W, Doherty M, Pascual E, Bardin T, Barskova V, Conaghan P, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. (ESCISIT). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2006; 65: 1301–11. PMID: 16707533. PMCID: PMC1798330. DOI: 10.1136/ard.2006.055251

УДК 616.1/.4+616.7

ПОДАГРА: КРАТКИЙ ИСТОРИЧЕСКИЙ ОБЗОР

Полстяной А. А.

Резюме. На протяжении всего периода современной истории человечества, подагра, как заболевание, привлекала к себе внимание. Имеется обширный ряд причин, позволяющих назвать ее действительно «историческим» болезнью. Подагра известна человечеству с глубокой древности. С историей, насчитывающей более 4500 лет, она является одним из старейших признанных заболеваний. Среди всех ревматических заболеваний именно подагра в числе первых получила описание и на протяжении весьма длительного периода времени была наиболее известным заболеванием суставов. Однако причины ее возникновения и развития длительное время оставались неизвестными.

Подагра (острая подагра, возникающая в первом плюснефаланговом суставе) впервые была описана египтянами в 2640 г. до н.э., позже - признана Гиппократом в V в. На протяжении веков изучение подагры обычно ограничивалось подробным описанием ее клинической картины. «Современная» история подагры восходит к XVII веку и связана с именем британского врача Томаса Сиденхема, пострадавшего от этой болезни. Он сделал первое классическое описание острого приступа подагры, а также описал ее отличия от ревматизма. В 1776 году шведский химик Карл Вильгельм Шееле выделил новое вещество из образцов пациентов с нефролитиазом, а в 1798 году химик Антуан де Фуркрой определил, что это компонент мочи, и впервые использовал название «мочевая кислота». Решающий вклад в изучение этиологии подагры внес физиолог Альфред Гаррод, который в 1859 году впервые обнаружил и задокументировал факт гиперурикемии при этом заболевании. В 1898 году химик Эмиль Фишер смог доказать, что пурины,

произведенные с использованием мясных продуктов и алкоголя, являются основным источником мочевой кислоты в организме человека. Данные этих экспериментов игнорировались более полувека до публикации в 1961 году статьи Даниэля Маккарти и Джозефа Холландера. В своей статье они определили роль уратов в развитии острого подагрического артрита путем обнаружения кристаллов моноурата натрия в синовиальной жидкости пациентов с подагрой с помощью поляризационной микроскопии. В течение оставшейся части XX века исследования подагры были направлены на изучение ее этиологии, факторов риска, патогенеза, диагностики и лечения.

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, мочевая кислота, исторический обзор, история медицины.

UDC 616.1/.4+616.7

Gout: a Brief Historical Review

Polstyanoi A. A.

Abstract. Gout, as a disease, has attracted attention throughout the period of modern history of mankind, including not only doctors. There are a number of reasons why we can call it a "historic" disease. Gout has been known to mankind since ancient times. Among all the rheumatic diseases, it was one of the first to receive a description and for a long time it was the most commonly known joint disease. However, the real reasons for its occurrence have remained unknown for a long time.

The purpose of the study was to generalize historical data about gout and methods of its treatment, reasons for its origin, and the main symptoms.

Results and discussion. First identified by the Egyptians in 2640 B.C, podagra (acute gout occurring in the first metatarsophalangeal joint) was later recognized by Hippocrates in the fifth century B.C. The term is derived from the Latin word gutta («drop»), and referred to the prevailing medieval belief that an excess of one of the four «humors», which flow into a joint, causing inflammation and pain. Throughout history, gout has been associated with rich foods and alcohol. In the 1st century B.C. Ancient Roman physician Cornelius Celsus first pointed to the relationship between the development of gout and alcohol abuse and excessive overeating. For centuries, the study of gout was usually limited to a detailed description of its clinical picture. Any new knowledge about the disease for a very long time was missing. "Modern" history of gout dates back to the XVII century and is connected with the name of the British physician Thomas Sydenham, who suffered from the disease. He made the first classical description of an acute gout attack, and also described her differences from rheumatism. In 1776, the Swedish chemist Carl Wilhelm Scheele isolated a new substance from the specimens of patients with nephrolithiasis, and in 1798 chemist Antoine de Fourcroy determined that it was a component of urine and for the first time used the name "uric acid". The crucial contribution to the study of etiology of gout was made by the physiologist Alfred Garrod, who in 1859 discovered and documented for the first time the fact of hyperuricemia in this disease. In 1898, the chemist, Emile Fischer, was able to prove that purines produced by the use of meat products and alcohol are the main source of uric acid in the human body. In 1899, Freudweiler demonstrated that acute gouty arthritis may be caused by intracurrent injection of microcrystals of sodium monourate. Data from these experiments was ignored for more than half a century before the publication in 1961 of the article by Daniel McCarthy and Joseph Hollander. In their article, they determined the role of urates in the development of acute gouty arthritis by detecting sodium monourate crystals in the synovial fluid of gout patients using polarization microscopy. During the rest of the XX century research of gout was aimed at studying its etiology, risk factors, pathogenesis, diagnosis and treatment.

Conclusion. With more than 4500 years history, gout is among the oldest recognized diseases. During the past 50 years advances in understanding the causes and pathophysiology of hyperuricemia and gout, have led to the development of effective therapies.

Keywords: gout, hyperuricemia, uric acid, historical review, history of medicine.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 11.01.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування