

Т.А. Карасевська¹
 М.Б. Джус¹
 О.І. Івашківський²
 О.С. Курішко²
 Р.А. Потьомка²
 М.С. Кулик²

¹Національний
 медичний університет
 ім. О.О. Богомольця, Київ

²Олександрівська клінічна
 лікарня м. Києва

Ключові слова: подагра,
 коморбідність, особливості
 в жінок, терапія.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПОДАГРИ В ЖІНОК: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

У статті представлено огляд літератури щодо особливостей клінічного перебігу подагри у жінок та власні спостереження, проаналізовано структуру коморбідності та супутню медикаментозну терапію. Зроблено акцент на беззаперечній необхідності модифікації способу життя, обґрунтовано вибір антигіпертензивних препаратів та уратознижувальної терапії.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Подагра історично розглядається як захворювання чоловіків, отже, більшість досліджень присвячено саме вивченню цього захворювання у пацієнтів чоловічої статі. Проте в останній час це захворювання набуває все більшої актуальності серед жінок. Розповсюдженість подагри у загальній популяції зростає, як зростає зокрема і частота подагри в жінок старшого віку [4, 6, 13, 16]. Згідно з Rochester Epidemiology project study, проведеному в США, показано, що за період з 1977–1978 по 1995–1996 рр. частота виникнення подагри у жінок підвищилася у 2 рази [17].

В Україні кількість пацієнтів із подагрою за останні 4 роки також збільшилася [1]. За даними Міністерства охорони здоров'я, у 2009 р. поширеність подагри в Україні становила 138,0 на 100 тис. населення, тоді як у 2013 р. цей показник досяг 167,6 на 100 тис. населення, а серед працездатного — 82,1 та 98,4 на 100 тис. населення відповідно [3].

Відомо, що основною патогенетичною ланкою виникнення подагри є гіперурикемія (підвищення рівня сечової кислоти >7 мг/дл для чоловіків та >6,5 мг/дл — для жінок), яка виникає внаслідок порушення метаболізму пуринів, підвищення синтезу сечової кислоти та/чи зменшення її екскреції. Згідно з даними літератури, гіперурикемію виявляють від 18 до 26% у загальній популяції. Доведено, що за наявності гіперурикемії ризик виникнення подагри у жінок вищий [4, 6].

Вплив віку та гендерні особливості гіперурикемії вивчено і в українській популяції. За даними авторів, гіперурикемію виявляють у 34% жіночого та 32% чоловічого населення України [1, 2].

Висока частота виявлення гіперурикемії та розвитку подагри на сучасному етапі пояснюється зокрема зміною характеру харчування, надмірним вживанням алкоголю, застосуванням препаратів, що підвищують рівень сечової кислоти (ацетилсаліцилової кислоти, тіазидних діуретиків, нікотинової кислоти, циклоспорину, піразинаміду тощо), підвищенням частоти розвитку хронічного захворювання нирок, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, онкологічних та інших захворювань, які можуть призвести до виникнення вто-

ринної гіперурикемії. Основними факторами ризику виникнення подагри як для чоловіків, так і для жінок є вік, ожиріння, вживання алкоголю, застосування діуретиків та артеріальна гіпертензія. Згідно з даними літератури, генетична схильність до розвитку подагри зумовлена поліморфізмом генів *SLC22A12* (ген, що кодує транспорт уратів — URAT1) та *SLC2A9* (ген, що кодує транспорт глюкози та фруктози — GLUT9), які забезпечують екскрецію сечової кислоти нирками [6].

Розвиток подагри можливий у будь-якому віці, проте її частота достовірно зростає після 65 років. Співвідношення захворюваності чоловіків до такої у жінок змінюється з віком. Так, у осіб молодше 65 років співвідношення Ч:Ж коливається від 7:1 до 4:1, у осіб 65–80 років — 3:1, старше 80 років — наближається до 2:1 [4, 6].

У літературі чітко доведено зв'язок розвитку подагри у жінок із настанням менопаузи. У постменопаузальний період частота виникнення подагри вища, порівняно з пацієнтками пременопаузального віку. Крім того, у жінок із ранньою (молодше 45 років) або передчасною (у тому числі хірургічною) менопаузою ризик виникнення подагри вищий, порівняно з жінками, які мають фізіологічну менопаузу [9]. Такі дані переважно пов'язують із тим, що естрогени мають урикозуричну дію, отже, подагра у жінок зі збереженою менструальною функцією виявляється рідко.

Описані в літературі також і гендерні особливості перебігу подагри [4, 14, 15]. Так, на відміну від чоловіків, для яких характерним у дебюті захворювання є гостре ураження I плеснофалангового суглоба, у жінок частіше уражаються суглоби верхніх кінцівок та характерним є підгострий перебіг, часто в поєднанні з остеоартрозом. Поява тофусів інколи є першим проявом захворювання в жінок, хоча середня тривалість подагри до їх виникнення становить 7–9 років.

Актуальним є питання коморбідності при подагрі, адже відомо, що близько 80% цих пацієнтів мають більше одного супутнього захворювання. На сьогодні доведено підвищений ризик серцево-судинних подій та достовірно збільшення летальності у пацієнтів із подагрою та гіперурикемією від будь-яких причин, перш

за все — серцево-судинних. Крім того, показано, що ризик виникнення серцево-судинних подій у хворих на подагру жінок вищий порівняно із таким у чоловіків [5, 7, 12].

Зауважимо, що за даними зарубіжних фахівців, лише 1/3 пацієнтів із діагностованою подагрою приймають препарати, що знижують рівень сечової кислоти. Отже, йдеться про низьку комплаєнтність пацієнтів і як наслідок — високу вірогідність прогресування захворювання та асоційованих із ним ускладнень.

Враховуючи вищезазначене, проведено аналіз клініко-лабораторних даних хворих на подагру з метою оцінки як гендерних особливостей перебігу захворювання, супутніх коморбідних станів, так і особливостей медикаментозної терапії.

ВЛАСНІ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Об'єкт і методи дослідження

Основна мета проведеної нами роботи — проаналізувати гендерні особливості перебігу подагри та оцінити коморбідність у цих хворих.

В обстеження включили 38 хворих на первинну подагру, серед них 14 жінок (середній вік — 64,1±9,91 року) — 1-ша група та 24 чоловіки (середній вік — 56,3±11,86 року) — 2-га група, які були госпіталізовані у перше ревматологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. Проводили загальне клініко-лабораторне обстеження хворих. Статистичний аналіз виконували за допомогою пакетів програм «Statistica 7.0», результат вважали достовірним при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

При оцінці віку дебюту захворювання встановили, що початок подагричного артриту в чоловіків припадав на вік 46,0±11,51 року, тоді як у жінок подагру діагностували у віці 57,6±10,91 року (табл. 1). При аналізі особливостей перебігу захворювання відзначили, що серед обстежених жінок лише 7 (50%) хворих мали в анамнезі класичний подагричний напад із розвитком гострого артриту. У 19 (79,2%) хворих чоловіків артрит розпочинався та перебігав у вигляді гострих атак з ураженням І плеснофалангового суглоба. Тривалість захворювання достовірно не відрізнялась в обох групах, хоча тофусну форму реєстрували у чоловіків частіше: у 20 (87%) хворих 2-ї групи та у 5 (36%) пацієнтів 1-ї групи. Крім того, у жінок частіше подагра поєднувалась з вузликвою формою поліостеоартрозу з ураженням дрібних суглобів кистей.

При оцінці лабораторних даних достовірно вищим був рівень загального холестерину в жінок порівняно з чоловіками. Проте рівень глюкози та сечової кислоти у двох групах не відрізнявся.

Структуру коморбідності хворих на подагру представлено у табл. 2. Серед супутніх захворювань (рис. 1) як у чоловіків, так і в жінок виявили переважання артеріальної гіпертензії. Подагричний артрит у поєднанні з поліостеоартрозом реєстрували у 78,6% хворих жіночої статі та у 45,8% чоловіків. Майже у кожного третього учасника обох груп діагностували хронічне захворювання нирок. Сечокам'яну хворобу в чоловіків діагностували у 3 рази частіше, ніж у жінок. Два та більше супутніх захворювань мали 11 (78,5%) жінок та 16 (66,6%) чоловіків.

Таблиця 1

Характеристика обстежених пацієнтів

| Показник | Група | | t | p |
|--|--------------------|-----------------------|-------|--------|
| | 1-ша (жінки, n=14) | 2-га (чоловіки, n=24) | | |
| Кількість, n | 14 | 24 | — | — |
| Вік, років | 64,1±9,91 | 56,3±11,86 | 2,01 | 0,053 |
| Тривалість захворювання, років | 6,6±4,74 | 10,2±6,83 | -1,70 | 0,098 |
| Вік початку захворювання, років | 57,6±10,91 | 46,0±11,51* | 2,96 | 0,006 |
| Рівень глюкози крові, ммоль/л | 5,8±0,79 | 5,14±0,68 | 1,75 | 0,09 |
| Рівень загального холестерину, ммоль/л | 6,69±0,98 | 5,08±1,08* | 4,14 | <0,001 |
| Рівень сечової кислоти, ммоль/л | 502,7±106,44 | 520,3±120,51 | -0,44 | 0,664 |

Результати представлено у вигляді $M \pm SD$; *достовірні відмінності між групами, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Структура коморбідності у хворих на подагру, n (%)

| Супутні захворювання | Група | |
|--|--------------------|-----------------------|
| | 1-ша (жінки, n=14) | 2-га (чоловіки, n=24) |
| Артеріальна гіпертензія | 13 (92,9) | 19 (79) |
| Поліостеоартроз | 11 (78,6) | 11 (45,8) |
| Хронічна хвороба нирок | 5 (35,7) | 8 (33,3) |
| Сечокам'яна хвороба | 1 (7,1) | 7 (27,1) |
| Цукровий діабет II типу | 4 (28,4) | 4 (16,6) |
| Ішемічна хвороба серця | 2 (14,3) | 3 (12,5) |
| Фібриляція передсердь | 2 (14,3) | 1 (4,1) |
| Системний остеопороз | 1 (7,1) | — |
| Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок | — | 5 (28) |
| Хронічний пієлонефрит | — | 1 (4,1) |
| Жовчнокам'яна хвороба | — | 1 (4,1) |
| Залізодефіцитна анемія | — | 1 (4,1) |
| Гостре порушення мозкового кровообігу в анамнезі | — | 1 (4,1) |

Як супутню антигіпертензивну терапію інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту отримували 25 хворих, антагоністи рецепторів ангіотензину II — 5, тіазидні діуретики — 5, блокатори кальцієвих каналів — 10, блокатори β -адренорецепторів — 14 пацієнтів, постійно приймали статини — 3 обстежених.

Змінили антигіпертензивну терапію 80% хворих. Враховуючи доведений уратознижувальний ефект антагоністів рецепторів ангіотензину II та нейтральний вплив на рівень сечової кислоти блокаторів кальцієвих каналів, перевагу надавали саме цим групам препаратів. За наявності гіперхолестеринемії пацієнтам призначали статини.

У ході обстеження також відзначили низький комплаєнс пацієнтів щодо прийому уратознижувальної терапії. Так, постійно приймали алопуринол (рис. 2) лише 1 (7,1%) жінка та 4 (16,6%) чоловіки. Періодично алопуринол приймали 6 (25%) чоловіків та 3 (21,4%) жінки. Середня доза алопуринолу становила 121,4±67,1 мг/добу. Майже всі обстежені пацієнти не дотримувалися рекомендованої дієти. Після усунення гострого нападу пацієнтам призначали алопуринол із початковою дозою 50 мг/добу, з поступовим підвищенням до досягнення цільового рівня се-

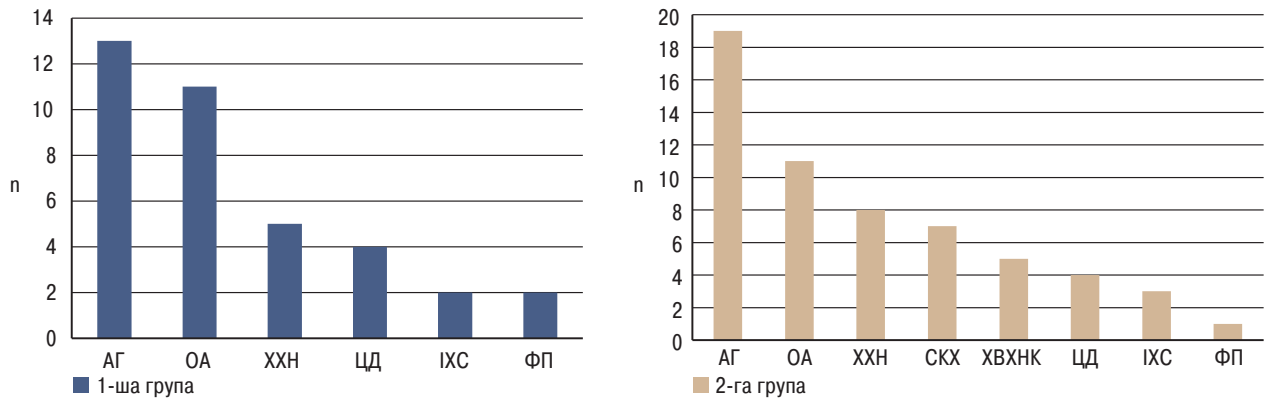


Рис. 1. Супутня патологія у обстежених хворих на подагру: 1-ша група – жінки; 2-га група – чоловіки; n – кількість пацієнтів. АГ – артеріальна гіпертензія, ОА – остеоартроз, ХХН – хронічна хвороба нирок, ЦД – цукровий діабет II типу, ІХС – ішемічна хвороба серця, ФП – фібриляція передсердь, ХВХНК – хронічна варикозна хвороба вен нижніх кінцівок.

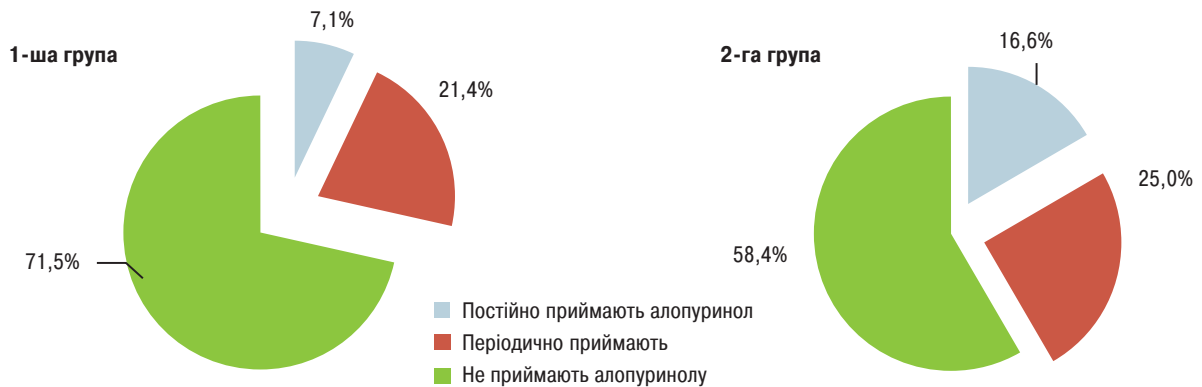


Рис. 2. Розподіл пацієнтів із подагрою за прийомом алопуринолу: 1-ша група – жінки; 2-га група – чоловіки

чової кислоти в сироватці крові (320 нмоль/л) і тривалий прийом під контролем ревматолога.

Висновки

За результатами проведеної роботи виявлено, що дебют подагри у жінок реєструють у більш старшому віці, ніж у чоловіків. Частіше, ніж у чоловіків, у жінок подагричний артрит поєднується з поліостеоартрозом та вражаються суглоби верхніх кінцівок, артрит при цьому може мати торпідний перебіг. У жінок рідше реєстрували класичні подагричні напади з ураженням I плеснофалангового суглоба стопи. Такі особливості клінічного перебігу подагри у жінок, виявлені у нашому дослідженні, відповідають даним світової літератури.

Вищий рівень холестерину в 1-й групі, можливо, є одним із факторів, які спричинюють підвищений ризик виникнення серцево-судинних подій у хворих на подагру жінок порівняно з чоловіками. Проте такі результати потребують подальшого вивчення та аналізу.

Усі пацієнти з подагрою мали супутні захворювання, два та більше коморбідних станів реєстрували у 78,5% жінок та 66,6% чоловіків. Серед супутніх захворювань як у чоловіків, так і в жінок переважала артеріальна гіпертензія. Частота подагричної нефропатії в пацієнтів обох груп не відрізнялася, проте сечокам'яну хворобу в жінок відзначали рідше.

У ході роботи виявлено низький комплаєнс пацієнтів щодо прийому уратознижувальної терапії та дотримання апуринової дієти.

Обговорення

Частота гіперурикемії та подагри у чоловіків вища, ніж у жінок, проте ця різниця стає менш вираженою

у пацієнтів старшого віку. Оскільки естрогени мають урикозуричний ефект, подагра в жінок молодого та середнього віку виникає досить рідко. Після настання менопаузи у жінок рівень сечової кислоти зростає та частота захворювання підвищується.

Вік — важливий чинник ризику виникнення подагри як для чоловіків, так і для жінок внаслідок багатьох причин, серед яких основними є зниження швидкості клубочкової фільтрації та, відповідно, екскреції сечової кислоти, підвищення частоти прийому діуретиків, ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах, збільшення частоти остеоартрозу. Дані літератури свідчать, що наявність остеоартрозу сприяє депозиції кристалів моноурату натрію та розвитку подагри.

Надзвичайно актуальним є питання коморбідності при подагрі. Відомо, що гіперурикемія — складова метаболічного синдрому, контролю потребує рівень загального холестерину, його фракцій та глікемічний профіль. Як антигіпертензивні засоби препаратами вибору у таких пацієнтів мають бути блокатори рецепторів ангіотензину II, а саме лозартан, при супутній дисліпідемії — статини, оскільки доведено їх позитивний вплив на рівень сечової кислоти та зниження ризику серцево-судинних ускладнень.

Важливим є також комплаєнс пацієнтів щодо тривалого (за необхідності — пожиттєвого) прийому урикозуричних/урикодепресивних препаратів та, по можливості, виключення препаратів, що підвищують рівень сечової кислоти. Чітко доведено, що пацієнти з подагрою мають вищий, порівняно з популяційним рівнем, ризик серцево-судинних ускладнень

та смертності від усіх причин, отже, необхідність медикаментозної корекції не викликає сумніву.

Дотримання дієти — перший лікувальний засіб у пацієнтів із гіперурикемією та первинною подагрою. Останнім часом змінилися погляди на дієту при подагрі [8]. Чітко доведено підвищення ризику виникнення подагри у пацієнтів, які вживають велику кількість червоного м'яса жирних сортів. Доведено, що саме висока калорійність їжі асоційована з підвищеним ризиком розвитку захворювання. Вживання морепродуктів також достовірно підвищує ймовірність гіперурикемії. Обов'язковим є зменшення вживання продуктів, що містять фруктозу. Будь-який алкоголь має бути виключеним з раціону пацієнтів із подагрою під час гострого нападу, а в період ремісії абсолютно є відмова від пива та міцних напоїв. Проте овочі, які багаті на пурини (серед них бобові, шпинат тощо), не впливають на ризик подагри, а низькокалорійна дієта асоційована з його зниженням. Вітамін С має помірний урикозуричний ефект та рекомендований таким пацієнтам. Зазначимо, що вживання вишень має позитивний вплив на перебіг подагри та знижує рівень сечової кислоти. Доведено також і позитивний вплив знежиреного молока на рівень сечової кислоти. Згідно з даними літератури, частота виникнення подагри — мінімальна у пацієнтів, які фізично активні, мають низький індекс маси тіла, вживають більше фруктів та овочів і менше м'яса й алкоголю [10, 11].

Відомо, що розвиток подагри неухильно призводить до швидкої втрати працездатності, інвалідності та значно знижує якість життя пацієнтів, отже, важливою є первинна профілактика на етапі виявлення безсимптомної гіперурикемії. Необхідно пам'ятати, що подагра є хворобою способу життя, отже, дотримання дієти, контроль маси тіла, активний спосіб життя, боротьба зі шкідливими звичками, контроль рівня сечової кислоти є обов'язковим.

Значна поширеність подагри як у чоловіків, так і в жінок української популяції, хронічний перебіг, що асоціюється з високою коморбідністю, підвищення ризику загальної смертності, та зокрема серцево-судинної, потребує особливої уваги лікарів усіх спеціальностей та проведення лікувально-профілактичних заходів, що ґрунтуються на принципах доказової медицини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Палієнко І.А., Кармазіна О.М. (2014) Лікування подагри. Київ, 672 с.
2. Поворознюк В.В. (2014) Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті). Т. 4, Київ, 672 с.
3. Манойленко Т.С., Дорогой А.П., Гандзюк В.А. та ін. (2014) Хвороби системи кровообігу як медико-соціальна і суспільно-політична проблема: Аналіт. стат. посіб. За ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького, Київ, 279 с.
4. Bhole V., de Vera M., Rahman M.M. et al. (2010) Epidemiology of Gout in Women. Fifty-two – Year Followup of a Prospective Cohort. *Arthritis Rheum.*, 62(4): 1069–1076.
5. Clarsen L.E., Hider S.L., Belcher J. et al. (2015) Increased risk of vascular disease associated with gout: a retrospective, matched cohort study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Ann. Rheum. Dis.*, 74(4): 642–647.
6. Doherty M. (2009) New insights into the epidemiology of gout. *Rheumatology*, 48: 2–8.
7. van Durme C., van Ecteld I.A., Falzon L. et al. (2014) Cardiovascular risk factors and comorbidities in patients with hyperuricemia and/or gout: a systematic review of the literature. *J. Rheumatol., Suppl.* (92): 9–14.

8. Eliseev M.S. (2014) New international recommendations for the diagnosis and treatment of gout: simple answersto simple questions. *Rheumatol. Science Practice*, 52(2): 141–146.

9. Hak A.E., Curhan G.C., Grodstein F. et al. (2010) Menopause, postmenopausal hormone use and risk of incident gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 69(7): 1305–1309.

10. Khanna D., Fitzgerald J.D., Khanna P.P. et al. (2012) American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 1: Systematic Nonpharmacologic and Pharmacologic Therapeutic Approaches to Hyperuricemia. *Arthritis Care Res.*, 10(64): 1431–1446.

11. Khanna D., Khanna P.P., Fitzgerald J.D. et al. (2012) American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout. Part 2: Therapy and Antiinflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis. *Arthritis Care Res.*, 10(64): 1447–1461.

12. Lottmann K., Chen X., Schädlich P.K. (2012) Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 14(2): 195–203.

13. Roddy E., Doherty M. (2010) Gout. *Epidemiology of gout. Arthritis Res. Ther.*, 12(6): 223.

14. Singh J.A. (2013) Racial and Gender Disparities in Patients with Gout. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 15(2): 307.

15. de Souza A., Fernandes V., Ferrari A.J. (2005) Female gout: clinical and laboratory features. *J. Rheumatol.*, 11(32): 2186–2188.

16. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. (2012) Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am. J. Med.*, 125(7): 679–687.

17. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. (2011) Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. *Arthritis Rheum.*, 63(10): 3136–3141.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ У ЖЕНЩИН: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Т.А. Карасевская, М.Б. Джус,
А.И. Ивашковский, А.С. Куришко,
Р.А. Потемка, М.С. Кулик

Резюме. В статье представлен обзор литературы об особенностях клинического течения подагры у женщин и собственные наблюдения, анализ структуры коморбидности и сопутствующую медикаментозную терапию. Сделан акцент на бесспорной необходимости модификации образа жизни, обоснован выбор антигипертензивных препаратов и уратоснижающей терапии.

Ключевые слова: подагра, коморбидность, особенности у женщин, терапия.

PECULIARITY OF GOUT COURSE IN FEMALE: LITERATURE REVIEW AND OWN RESEARCH

Т.А. Karasevska, M.B. Dzhus, O.I. Ivashkovskii,
O.S. Kurishko, R.A. Potiomka, M.S. Kulyk

Summary. The clinical features of gout in female are described. The literature review is conducted and own data is analyzed. Structure of comorbidities and drug therapy were studied. The accent on modification of lifestyle was made. The selection of the antihypertensive and urate-lowering therapy was debate.

Key words: gout, comorbidities, female, therapy.

Адреса для листування:

Джус Марта Борисівна
01030, Київ, вул. Пирогова, 5, к. 6
E-mail: dzhusm@yahoo.co.uk