

DOI: <https://doi.org/10.51922/2074-5044.2022.1.35>

А. Г. Рамков, Т. А. Нехайчик

ЭФФЕКТЫ УРИКОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У КОМОРБИДНЫХ ПАЦИЕНТОВ С НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

Военно-медицинский институт
в УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Представлен анализ динамики пуринового обмена в течение 4-х лет у пациентов с асимптоматической гиперурикемией и подагрой с оценкой терапевтических воздействий на метаболические нарушения. Установлено, что пациенты с асимптоматической гиперурикемией без назначения урикостатики имеют более неблагоприятные тенденции, чем пациенты с подагрой и урикостатической терапией, даже без достижения целевых показателей урикемии.

Ключевые слова: асимптоматическая гиперурикемия, подагра, метаболические нарушения, урикостатики.

А. G. Ramkov, T. A. Nekhajchik

EFFECTS OF URICOSTATIC THERAPY IN COMORBID PATIENTS WITH PURINE EXCHANGE DISORDERS

The analysis of the dynamics of purine metabolism over 4 years in patients with asymptomatic hyperuricemia and gout with an assessment of the therapeutic effects on metabolic disorders is presented. It was found that patients with asymptomatic hyperuricemia without prescription of uricostatics have more unfavorable tendencies than patients with gout and uricostatic therapy, even without reaching the target indicators of uricemia.

Key words: asymptomatic hyperuricemia, gout, metabolic disorders, uricostatics.

Гиперурикемию (ГУ) определяют, как повышение уровня мочевой кислоты (МК) более 360 мкмоль/л (> 6 мг/дл). При отсутствии клинических симптомов подагры ГУ называют асимптоматической (АГУ). Распространенность подагры и АГУ варьируется в разных странах, но АГУ встречается в среднем в 5 раз чаще [3]. При этом ГУ является маркером ряда метаболических нарушений, а также фактором риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений, в том числе увеличения смертности от ИБС [5; 6].

Сегодня широко обсуждаются и исследуются плейотропные эффекты урикостатики с позиций их положительного влияния на коморбидный фон пациентов с нарушениями пуринового обмена. Разработаны четкие показания для инициации урикостатической терапии у пациентов с подагрой [2; 3; 4]. Однако вопрос о целесообразности урикостатической терапии при АГУ остается предметом активных дискуссий не только среди ревматологов, но и среди врачей других специальностей [1; 4; 7].

Цель: Оценить эффекты урикостатической терапии у коморбидных пациентов с нарушениями пуринового обмена.

Задачи:

1. Оценить динамику урикемии у пациентов с подагрой и асимптоматической ГУ за 4-летний период.
2. Определить частоту коморбидной патологии в группе исследования.
3. Сопоставить показатели уратного, липидного, углеводного обмена на фоне урикостатической терапии и без назначения урикостатики.

Материал и методы

Первичную выборку составили 406 медицинских карт пациентов с ГУ. Для дальнейшего ретроспективного анализа были отобраны 37 случаев с устойчивой ГУ, подтвержденной при 3-х и более госпитализациях на протяжении 4-х лет (2017–2020). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета программ STATISTICA 8.

Результаты и обсуждение

В группу исследования были включены 18 пациентов с АГУ и 19 пациентов с подагрой, средний возраст которых составил $67,8 \pm 13,8$ и $59,05 \pm 14,2$ лет соответственно, $p > 0,05$. Т.о. пациенты с АГУ оказались старше в среднем на 9 лет пациентов с подагрой, что отражает определенные различия в формировании ГУ в разных возрастных группах. При АГУ ведущая роль принадлежит прогрессирующему накоплению в течение жизни факторов, обуславливающих вторичную ГУ, в то время как первичные нарушения чаще дебютируют в 35–40 лет и связаны с генетической предрасположенностью и внешнесредовыми причинами.

С позиций гендерных отличий в обеих подгруппах доминировали пациенты мужского пола с достоверно более высоким средним уровнем мочевой кислоты (МК) (табл. 1). При этом АГУ у мужчин встречалась в 2,6 раз, а подагра в 5,3 раза чаще, чем у женщин. В настоящее время подагра остается преимущественно болезнью мужского населения, однако число случаев подагрического артрита у женщин нарастает с наступлением менопазы. По гендерным отличиям АГУ данные исследований противоречивы [2; 4; 7].

тах 300 мг в сутки) при возможности наращивания суточной дозы до 600 и 900 мг. Пациенты с АГУ урикостатическую терапию не получали. В результате к 2020 отмечено нарастание выраженности ГУ в обеих подгруппах, однако достоверность прироста подтверждена только у пациентов с АГУ (табл. 2).

Анализ сопутствующей патологии продемонстрировал широкий спектр хронической (АГ, ИБС, сахарный диабет 2 типа, ожирение, поражение почек) и острой (ОКС, ОНМК, пароксизмы ФП) коморбидной патологии в группе исследования. Лидирующие позиции по ассоциированной патологии занимали поражение почек ($n = 22$; 59,5%), АГ ($n = 21$; 56,8%) и ожирение ($n = 15$; 40,5%). Из всех нозологических форм поражения почек чаще встречалась МКБ ($n = 16$; 43%). В 37,8% ($n = 14$) имело место стойкое нарушение функции почек – ХБП С2 – 3. С АГУ поражение почек было ассоциировано у 9 из 18 пациентов (50%), при подагре – у 13 из 19 (68%).

При сопоставлении показателей ИМТ в 2017 и 2020 в группе исследования было продемонстрировано увеличение доли пациентов с избыточной массой тела (с 29,7% до 35%) и ожирением (с 51% до 54%) при снижении доли лиц с нормальным ИМТ (с 13,5% до 5,4%).

Таблица 1. Гендерные отличия в группе исследования по отдельным параметрам

	n (%)	Средний возраст $M \pm SD$, годы	Подагра	АГУ	Урикемия $M \pm SD$, мкмоль/л
Мужчины	29 (78,)	$62,1 \pm 14,6$	16 (84,2%)	13 (72,2%)	$481 \pm 115,7$
Женщины	8 (21,6)	$67,8 \pm 14,31$	3 (15,8%)	5 (27,8%)	$437 \pm 85,5$
p		нд			p < 0,001

Исходные (2017) показатели урикемии и степень ее выраженности не имели достоверных отличий в подгруппах АГУ и подагры (табл. 2).

Средние значения ХС, ХС ЛПНП и ТГ в подгруппе с АГУ в течение 4-х лет не претерпели существенных изменений, тогда как в подгруппе

Таблица 2. Оценка динамики гиперурикемии за 4-летний период (2017–2020)

Подгруппы	2017 урикемия (мкм/л)	% выше 360 мкм/л	2020 урикемия (мкм/л)	% выше 360 мкм/л	p
АГУ	439	18,0%	480	25,0%	< 0,05
подагра	442	18,6%	465	22,6%	нд

При удовлетворительном охвате урикостатической терапией пациентов с подагрой ($n = 16$; 84,2%), стойкий целевой уровень урикемии был достигнут только в одном случае. Неудача терапии был обусловлен нерегулярным приемом и неадекватными дозами урикостатилов (аллопуринол, фебуксостат). В частности, средняя дозировка аллопуринола составила 100 мг (min 25 мг,

пациентов с подагрой имело место достоверное снижение всех трех показателей (табл. 4). Оценка динамики уровня глюкозы не продемонстрировала положительных тенденций в подгруппах сравнения, однако статистически значимый прирост был отмечен только у пациентов с АГУ (табл. 4).

С учетом полученных данных было проведено сравнение медикаментозной терапии у пациен-

Таблица 4. Сопоставление показателей липидного и углеводного обмена

Подгруппы	2017	2020	2017	2020	2017	2020	2017	2020
	ОХС, ммоль/л		ЛПНП, ммоль/л		Триглицериды, ммоль/л		Глюкоза крови, ммоль/л	
Подагра	4,68	3,46	2,63	1,8	2,61	1,4	5,77	5,98
	p < 0,05		p < 0,05		p < 0,05		н.д.	
АГУ	4,97	4,96	2,8	2,85	2,3	2,2	5,8	6,51
	н.д.		н.д.		н.д.		p < 0,001	

тов с подагрой и АГУ с позиций положительного и отрицательного влияния на обмен пуринов (табл. 5). В результате существенных отличий выявлено не было, за исключением относительно более частого назначения в подгруппе АГУ метформина, в подгруппе подагры – лизиноприла. Отмечено

частое назначение в обеих подгруппах малых доз аспирина, бета-блокаторов, мочегонных препаратов (без учета верошпирона) – препаратов с негативным влиянием на пуриновый обмен, что было обусловлено серьезным коморбидным фоном у пациентов группы исследования.

Таблица 5. Медикаментозная терапия с потенциальным влиянием на урикемию у пациентов группы исследования (n = 37)

	АГУ, n = 18 n (%)	Подагра, n = 19 n (%)
Препараты с положительным влиянием		
аллопуринол	0	15 (84,2)
febuxostat	0	1 (5,3)
метформин	9 (50)	2 (10,5)
лозартан	2 (10,5)	3 (15,7)
статины	10 (55,6)	11 (57,9)
лизиноприл	2 (10,5)	6 (31,6)
Препараты с отрицательным влиянием		
аспирин в низких дозах	6 (33,3)	6 (31,6)
БАБ	11 (61,1)	11 (57,9)
мочегонные	4 (22,2)	3 (15,7)

Выводы

1. Для пациентов с любыми формами нарушения пуринового обмена характерно прогрессирование ГУ с течением времени и широкий спектр ассоциированной патологии.

2. Урикостатическая терапия в подгруппе пациентов с подагрой не только продемонстри-

ровала положительное влияние на ограничение прироста урикемии, но и оказала достоверное синергическое влияние на коррекцию липидного и углеводного обмена, в отличие от пациентов с АГУ без назначения урикостатилов.

3. Положительные эффекты уратнижающей терапии реализуются даже без достижения целевых значений МК и атерогенных липидов.

Литература

1. American College of Rheumatology guideline for the management of gout / JD FitzGerald et al. // *Arthritis Rheumatology*. – 2020. – № 72. – P. 879–895.

2. Елисеев, М. С. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии / М. С. Елисеев, А. М. Новикова // *Терапевтический архив*. – 2019. – № 5. – С. 120–128.

3. Елисеев, М. С. Лечение подагры: проблемы, парадоксы, перспективы / М. С. Елисеев // *Медицинский Совет*. – 2020. – № 2. – С. 104–108.

4. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк и др. // *Системные гипертензии*. – 2019. – № 4. – С. 8–21.

5. Perez-Ruiz, F. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout / F. Perez-Ruiz // *Advances in Therapy*. – 2015. – № 32. – P. 31–41.

6. *Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study* / N. Dalbeth, M. E. House, O. Aati et al. // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2015. – № 74. – P. 908–919.

References

1. *American College of Rheumatology guideline for the management of gout* / JD FitzGerald et al. // *Arthritis Rheumatology*. – 2020. – № 72. – P. 879–895.

2. *Eliseev, M. S. Komorbidnost' pri podagre i giperurikemii: rasprostranennost', prichiny, perspektivy uratsnizhayushchej terapii* / M. S. Eliseev, A. M. Novikova // *Terapevticheskij arhiv*. – 2019. – № 5. – S. 120–128.

3. *Eliseev, M. S. Lechenie podagry: problemy, paradoksy, perspektivy* / M. S. Eliseev // *Medicinskij Sovet*. – 2020. – № 2. – S. 104–108.

4. *Konsensus po vedeniyu pacientov s giperurikemiej i vysokim serdechno-sosudistym riskom* / I. E. CHazova,

7. *Фомин, В. В. Гиперурикемия, подагра и высокий кардиоваскулярный риск – как ими управлять в клинической практике* / В. В. Фомин, Т. Е. Морозова, В. В. Цурко // *Терапевтический архив*. – 2019. – № 12. – С. 75–83.

Yu. V. ZHernakova, O. A. Kislyak i dr. // *Sistemnye gipertenzii*. – 2019. – № 4. – S. 8–21.

5. *Perez-Ruiz, F. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout* / F. Perez-Ruiz // *Advances in Therapy*. – 2015. – № 32. – P. 31–41.

6. *Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study* / N. Dalbeth, M. E. House, O. Aati et al. // *Annals of Rheumatic Diseases*. – 2015. – № 74. – P. 908–919.

7. *Fomin, V. V. Giperurikemiya, podagra i vysokij kardiovaskulyarnyj risk – kak imi upravlyat' v klinicheskoy praktike* / V. V. Fomin, T. E. Morozova, V. V. Curko // *Terapevticheskij arhiv*. – 2019. – № 12. – S. 75–83.

Поступила 01.11.2021 г.