

Abstract

M. Hrytsenko,
*Odessa National Medical University,
Pasteur Street, 9, Odessa,
Ukraine 65023*

**INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON KIDNEY
FUNCTION IN PATIENTS WITH CHRONIC GOUT**

The **purpose** of the study was to evaluate the influence of the metabolic syndrome on the features of clinical course, parameters of kidney function and severity of the inflammatory process in patients with long-term course of gout.

Materials and methods. We examined 30 patients with long-term gout and metabolic syndrome and 30 patients with gout without metabolic syndrome. All patients underwent anamnesis collection, physical examination, blood pressure measurements, anthropometric indices, laboratory tests: determination of uric acid level, creatinine, fasting plasma glucose, total cholesterol, triglycerides, cholesterol of high and low density lipoprotein, C-reactive protein, fibrinogen, erythrocyte sedimentation rate, calculation of glomerular filtration rate, general urine test, instrumental studies (ultrasound of the kidneys).

It was established that in gout associated with metabolic syndrome there was a more severe course of the disease, according to laboratory data, there was a significant difference in the rates of inflammation, which indicates the contribution of the metabolic syndrome to the intensity of the inflammatory process. The combination of gout and metabolic syndrome also had a negative effect on the function of the kidneys. Reduced renal function was detected in 63.3 % of patients in the main group and only in 36.7 % – in the group without metabolic syndrome which is reflected in changes in biochemical parameters and in the general analysis of urine. According to the ultrasonography of the kidneys, the concrements are found 23.4 % more often in patients with gout in the presence of metabolic syndrome.

Keywords: gout, metabolic syndrome, gouty nephropathy.

Corresponding author: *hrytsenko.mv@gmail.com*

Резюме

М. В. Гриценко,
*Одеський Національний медичний
університет, вул. Пастера,
9, м. Одеса, Україна 65023*

**ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ НА СТАН ФУНКЦІЇ
НИРОК У ПАЦІЄНТІВ, ЩО ТРИВАЛО ХВОРИЮТЬ НА
ПОДАГРУ**

Мета дослідження. Оцінити вплив метаболічного синдрому на особливості клінічного перебігу, показники функції нирок та вираженість запального процесу у пацієнтів з тривалим перебігом подагри.

Матеріали і методи. Обстежено 30 хворих з тривалим перебігом подагри та супутнім метаболічним синдромом та 30 хворих на подагру без метаболічного синдрому. Усім пацієнтам проводився збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску, антропометричних показників, лабораторні дослідження: визначення концентрації сечової кислоти, креатиніну, глюкози плазми крові натще, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеї-

дів високої та низької щільності, С-реактивного білку, фібриногену, швидкості осідання еритроцитів, розрахунок швидкості клубочкової фільтрації, загальне дослідження сечі, інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження нирок).

Встановлено, що при подагрі та супутньому метаболічному синдромі спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання, за даними лабораторних досліджень достовірною була різниця у показниках запалення, що свідчить про вклад метаболічного синдрому в інтенсивність запального процесу. Сполучення подагри з метаболічним синдромом має негативний вплив і на функцію нирок. Зниження функції нирок констатовано у 63,3 % хворих основної групи, в групі без метаболічного синдрому – тільки у 36,7 %, що має відображення у змінах біохімічних показників та загального аналізу сечі. За даними УЗД нирок конкременти зустрічаються на 23,4 % частіше у пацієнтів з подагрою за наявності метаболічного синдрому.

Ключові слова: подагра, метаболічний синдром, подагрична нефропатія.

Резюме

М. В. Гриценко,
Одеський Національний медичний університет, ул. Пастера, 9, г. Одеса, Україна 65023

ВЛИЯНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ, ДЛИТЕЛЬНО БОЛЕЮЩИХ ПОДАГРОЙ

Цель исследования. Оценить влияние метаболического синдрома на особенности клинического течения, показатели функции почек и выраженность воспалительного процесса у пациентов с длительным течением подагры.

Материалы и методы. Обследовано 30 больных с длительным течением подагры и сопутствующим метаболическим синдромом и 30 больных подагрой без метаболического синдрома. Всем пациентам проводился сбор анамнеза, физикальное обследование, измерение артериального давления, антропометрических показателей, лабораторное исследование: определение концентрации мочевины, креатинина, глюкозы плазмы крови натощак, общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой и низкой плотности, С-реактивного белка, фибриногена, скорости оседания эритроцитов, расчет скорости клубочковой фильтрации, общий анализ мочи, инструментальные исследования (УЗИ почек).

Установлено, что при подагре и сопутствующем метаболическом синдроме наблюдается более тяжелое течение заболевания, по данным лабораторных исследований достоверной была разница в показателях воспаления, что свидетельствует о вкладе метаболического синдрома в интенсивность воспалительного процесса. Сочетание подагры и метаболического синдрома оказывает негативное влияние и на функцию почек. Снижение функции почек выявлено у 63,3 % больных основной группы, в группе без метаболического синдрома – только у 36,7 %, что имеет отражение в изменениях биохимических показателей и общего анализа мочи. По данным УЗИ почек конкременты встречаются на 23,4 % чаще у пациентов с подагрой при наличии метаболического синдрома.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, подагрическая нефропатия.

Автор, відповідальний за листування: hrytsenko.mv@gmail.com

Вступ

На сучасному етапі подагра визначається, як хронічне захворювання, що виникає через порушення пуринового обміну. В результаті відбувається підвищення концентрації сечової кислоти в крові та відкладення її у тканинах з розвитком мікрокристалічного запалення [1].

За останні 20 років розповсюдженість подагри зросла в 2 рази як в Україні, так і в світі. Це пов'язується з покращенням діагностичних можливостей, зміною харчових звичок, збільшенням тривалості життя [2; 3; 4].

За різними даними ураження нирок розвивається у 30–50 % хворих на подагру. При тривалому та стійкому підвищенні рівня сечової кислоти у сироватці крові понад 8 мг/дл ризик розвитку хронічної ниркової недостатності може збільшуватись в 3–10 разів [5]. Тяжкість перебігу подагри та подальший прогноз захворювання в багатьох випадках залежить саме від функціонального стану нирок.

Поняття «подагрична нефропатія» збірне. Найчастіший тип ураження нирок – інтерстиціальний нефрит, при якому кристали сечової кислоти накопичуються в збірних трубочках мозкової речовини нирок, що пошкоджує їх паренхіму. В результаті відбувається порушення секреції та різних фаз реабсорбції. В той же час підвищений рівень сечової кислоти активує ниркову ренін-ангіотензинову систему і систему циклооксигенази-2, що стимулює продукцію реніну, тромбоксану й фактора проліферації гладких судин. Це призводить до розвитку артеріолопатії з нирковою гіпертензією й гломерулосклерозом [5; 6].

Останнім часом багато уваги приділяється також і до розповсюдженості коморбідної патології у хворих на подагру, серед якої значне місце посідають метаболічні порушення у вигляді дисліпідемії, гіпертригліцеридемії, порушення вуглеводного обміну, артеріальної гіпертензії (АГ). Всі ці компоненти об'єднуються у понятті метаболічний синдром (МС). За даними декількох популяційних досліджень проведених у США, Південній Кореї, Мексиці МС виявляється у 57–85 % хворих на подагру, що в три рази частіше, ніж у пацієнтів без подагри [7; 8; 9].

Ряд досліджень продемонстрували тісний взаємозв'язок між подагрою та компонентами МС. З одного боку інсулінорезистентність та гіперінсулінемія впливає на концентрацію сечової кислоти, з іншого – є вплив гіперінсулінемії

при наявності подагри та без неї на розвиток компонентів МС (вираженість артеріальної гіпертензії, підвищення тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та зниження холестерину ліпопротеїдів високої щільності) [10; 11; 12].

З огляду на вищезазначене метою нашого дослідження стала оцінка впливу МС на особливості клінічного перебігу, показники функції нирок та вираженість запального процесу у пацієнтів з тривалим перебігом подагри.

Матеріали і методи: Для проведення дослідження було сформовано 2 групи: 1 – основна – 30 пацієнтів з подагрою та МС, 2 – група порівняння – 30 пацієнтів з подагрою без МС. Середній вік $60,2 \pm 9,7$ років, тривалість захворювання на подагру склала $10 \pm 4,6$ років. Критерії включення: первинна подагра, тривалість процесу від 5 років, рентгенологічна стадія 2–3, ступінь функціональної недостатності I–II, наявність ознак МС для основної групи пацієнтів

Діагноз подагри виставлявся на підставі класифікаційних критеріїв EULAR/ACR (2015). МС діагностувався згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Пацієнти були обстежені у міжнападний період (> 2 тижнів після припинення нападу гострого подагричного артрити).

Усім пацієнтам проводився збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску (АТ), об'єму талії, ваги, визначення індексу маси тіла (ІМТ), лабораторні дослідження: визначення концентрації сечової кислоти, креатиніну, глюкози плазми крові натще, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ і ЛПНЩ, С-реактивного білку, фібриногену, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), загальне дослідження сечі, інструментальні дослідження (ультразвукове дослідження нирок). Хворі в групах були репрезентативні за віком та тривалістю захворювання.

Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм «Статистика». Вираховували середню величину та її стандартну похибку (середнього) ($M \pm m$). Оцінку достовірності проводили за допомогою критерію Манна–Уїтні та критерій Фішера за показником Р. Різницю показників у групах вважали достовірною при значенні $p < 0,05$.

Результати та обговорення.

При оцінці клінічних даних в двох групах пацієнтів було виявлено, що наявність МС негативно впливає на перебіг подагри, обтяжуючи його. Так, дебют подагри виникав в більш ранньому віці у групі пацієнтів з подагрою та МС (у 43,4 ± 6,7 роки), ніж в групі без МС (у 49,3 ± 8,9 роки), кількість уражених суглобів була більшою в групі з МС (10,9 ± 2,9 проти 6,8 ± 3,2).

Нами була встановлена достовірна різниця у кількості нападів гострого подагричного артриту за рік. В групі хворих на подагру та МС вона склала 9,2 ± 2,1, а групі без МС – 4,6 ± 0,9 (p < 0,05).

За перебігом в групі пацієнтів з МС тофусна подагра була діагностовано в 65 % випадків, а у групі порівняння тофусна форма зустрічалась у меншому відсотку випадків (Рис. 1)



Рисунок 1 – Частота виявлення тофусної форми подагри в двох групах дослідження. П – подагра, МС – метаболічний синдром

При обстеженні хворих були виявлені компоненти МС також і у групі порівняння, що прогностично несприятливо, бо підвищує ризик негативних наслідків з боку серцево-судинної системи (Табл. 1).

При дослідженні концентрації сечової кислоти виявлено, що в групі пацієнтів з подагрою та МС в середньому цей показник вище, ніж у групі порівняння – 474,3 ± 109 проти 465,8 ± 134,2 мкмоль/л.

Для оцінки вираженості запального процесу в двох групах пацієнтів нами були вивчені гострофазові маркери запалення. За нашими даними більш виражений запальний процес спостерігався при наявності супутнього метаболічного синдрому. Відмінності у концентрації фібриногену були недостовірні, що може свідчити про незначну діагностичну значимість цього показника при оцінці запального процесу у пацієнтів з подагрою (Табл. 2).

Таблиця 1 – Оцінка наявності компонентів метаболічного синдрому в групах спостереження

Показник	Пацієнти з МС n (%)	Пацієнти без МС n (%)
ОТ > 94 см для чоловіків	30 (100 %)	2 (6,7%)*
ІМТ > 25	28 (93,3 %)	17 (56,7 %) *
АТ > 140/90 мм рт. ст.	30 (100 %)	14 (46,7 %) *
Цукровий діабет	9 (30 %)	4 (13,3 %)
ПТГ	20 (66,7 %)	15 (50 %)
ЗХС > 5,0 моль/л	25 (83,3 %)	22 (73,3%)
ХС ЛПВЩ ≤ 1 моль/л	15 (50%)	17 (56,7 %)
ХС ЛПНЩ >3 ммоль/л	27 (90 %)	23 (76,7 %)
ТГ > 1,7 ммоль/л	23 (76,7 %)	19 (63,3 %) *

*p менше 0,05

Примітки: ОТ – об’єм талії; ІМТ – індекс маси тіла; АТ – артеріальний тиск; ПТГ – порушення толерантності до глюкози; ЗХС – загальний холестерин; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ТГ – тригліцериди

Таблиця 2 – Гострофазові показники запалення у пацієнтів з подагрою в залежності від наявності чи відсутності МС

Показники	П+МС	П	р
СРБ (мг/л)	9,3 ± 0,42	7,45 ± 0,36	< 0,05
Фібриноген (г/л)	5,2 ± 0,7	4,3 ± 0,5	> 0,05
Серомукоїд (од.)	0,320 ± 0,002	0,260 ± 0,003	< 0,05
ШОЕ (мм/год)	30 ± 1,23	15 ± 1,06	< 0,05

Примітки: СРБ – С-реактивний білок; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів; П – подагра; МС – метаболічний синдром

Для оцінки функції нирок нами були використані біохімічні та інструментальні методи дослідження, серед яких найбільш доступними та інформативними є дослідження рівня креатиніну, ШКФ, ультразвукове дослідження нирок.

За результатами комплексного дослідження, зниження функції нирок констатовано в 63,3 % хворих основної групи й в 36,7 % — без МС. Достовірні відмінності були отримані при оцінці рівня креатиніну, ШКФ та концентрації сечової кислоти крові (Табл. 3).

Таблиця 3 – Відмінності основних показників ниркової функції в досліджуваних групах хворих

	П+МС	П	р
Креатинін, ммоль/л	71,14 ± 0,35	79,26 ± 1,16	< 0,05
Сечовина, ммоль/л	5,01 ± 0,73	4,82 ± 0,38	> 0,05
ШКФ, мл/хв	114,78 ± 1,35	124,94 ± 0,57	< 0,05
СК крові, мкмоль/л	537 ± 0,94	549 ± 1,13	< 0,05

Примітки: ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації; СК – сечова кислота; П – подагра; МС – метаболічний синдром

При оцінці показників загального аналізу сечі в групі з МС частіше зустрічалася лейкоцитурія (у 40 %) та протеїнурія (46,7 %), ніж в групі порівняння (26,7 % та 33,3 % відповідно). Що свідчить про більш виражений запальний процес у сечовидільній системі пацієнтів з МС.

За даними ультразвукового дослідження ниркові конкременти виявлені у 56,7 % хворих на подагру та МС, та у 33,3 % пацієнтів без МС. Зміни у реносонограмах також частіше зустрічалися у групі з МС (60 %), ніж у пацієнтів без такої супутньої патології (43,3 %).

Отримані нами дані щодо негативного впливу МС на перебіг подагри не суперечать даним літератури. Так, в дослідженні відмічається, що наявність МС може призводити до більш раннього дебюту подагри і погіршувати перебіг подагричного артриту, що проявляється у збільшенні частоти та тривалості загострень. Це пов'язують із впливом гіперурикемії, компонентів МС (інсулінорезистентності, ожиріння, артеріальної гіпертензії) на рівень запальних цитокінів [13]. Дані нашого дослідження щодо більш вираженого підвищення концентрації маркерів

запалення (СРБ, серомукоїдів, СОЕ) також підтверджують цю думку.

Пацієнти з подагрою мають підвищений ризик розвитку серцево-судинних захворювань. Так, згідно дослідження Krishan et al. подагра асоціювалася з підвищеним захворюваністю на гострий коронарний синдром на 25 % [14]. МС синдром також збільшує ризик серцево-судинних ускладнень, а, отже, пацієнти з подагрою та МС потребують більшої уваги щодо контролю та профілактики цих ускладнень.

Ураження нирок при подагрі є серйозною проблемою, яка виникає майже у 50 % хворих і призводить до розвитку хронічної хвороби нирок. Накопичення уратів відбувається не тільки у суглобах, а й у нирковій тканині, що викликає активний запальний процес. У той же час, як МС, так і окремі його компоненти також значною мірою негативно впливають на функціональний стан нирок [3]. Наявність у пацієнтів одночасно цих двох захворювань за нашими даними призводить до збільшення кількості випадків гіпофункції нирок та уролітіазу.

Висновки

При подагрі в поєднанні з МС спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання, що проявляється у збільшенні кількості уражених суглобів (за нашими даними на 37,6 %), більшій кількості нападів на рік ($9,2 \pm 2,1$ проти $4,6 \pm 0,9$) в порівнянні з групою без МС.

У хворих на подагру в поєднанні з МС за даними лабораторних досліджень достовірною була різниця у показниках запалення (СРБ, серомукоїди та ШОЕ), що свідчить про вклад МС в інтенсивність запального процесу.

Сполучення подагри з МС має негативний

вплив на функцію нирок. Зниження ниркової функції констатовано в 62 % хворих основної групи, в групі без МС – тільки у 35 %, що має відображення у змінах біохімічних показників.

За даними УЗД нирок конкременти зустрічаються на 23,4 % частіше у пацієнтів з подагрою при наявності МС.

З огляду на приведені дані вважаємо, що пацієнтам з подагрою та супутнім МС слід приділяти більше уваги як на етапі діагностики, так і при виборі схеми лікування, враховуючи негативний вплив такої комбінації на клінічні прояви подагричного артриту та на функцію нирок.

References (список літератури)

1. Dalbeth N, Merriman TR, Stamp LK. Gout. *The Lancet*. 2016;388(10055):2039–2052. doi:10.1016/s0140-6736(16)00346-9
2. Svintsitsky AS, Kozak NP, Ostafichuk AS. [Peculiarities of gout's course in association with the metabolic syndrome]. *Ukr. revmatol. zh.* 2011;46(4). Режим доступу: <http://www.rheumatology.kiev.ua/article/1685>
3. Kunitskaya NA. [Renal irritation at a combination of metabolic syndrome and gout at elderly patients]. *Nefrologiya*. 2013;17(1):98-101.
4. Roddy E, Choi H. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014;40(2):155-175.
5. Katerenchuk IP, Tkachenko LA, Yarmola TI. *Urazhennia nyrok pry revmatychnykh zakhvoryvanniakh* [Renal Impairment in Rheumatic Diseases]. Kyiv: Medknyha Publ., 2017. 144 p.
6. Taran OI. [Urate nephropathy and basic approaches to its treatment]. *Pochky*. 2013;2(04). Режим доступу: <http://www.mif-ua.com/archive/article/36059>
7. Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015;74(1):142-147. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203779 PMID: 24107981
8. González-Senac NM, Bailen R, Torres RJ, de Miguel E, Puig JG. Metabolic syndrome in primary gout. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2014;33(4-6):185-191. doi: 10.1080/15257770.2013.853785 PMID: 24940668
9. Kim Y, Kang J, Kim GT. Prevalence of hyperuricemia and its associated factors in the general Korean population: an analysis of a population-based nationally representative sample. *Clinical rheumatology*. 2018;37(9):2529-2538. doi: 10.1007/s10067-018-4130-2 PMID: 29790110
10. Abdurashitova DI, Mamasaidov AT, Sakibaev KSh, Ismanov KM, Akhmatakhunova NA, Baymyrzayeva GO. [Gout and metabolic syndrome]. *Vestnik Oshskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2015;3:29-36.
11. Billiet L, Doaty S, Katz JD, Velasquez MT. Review of hyperuricemia as new marker for metabolic syndrome. *ISRN rheumatology*. 2014. doi: 10.1155/2014/852954 PMID:24693449 PMID:PMC3945178
12. Wei CY, Sun CC, Wei JC, Tai HC, Sun CA, Chung CF, Chou YC, Lin PL, Yang T. Association between hyperuricemia and metabolic syndrome: an epidemiological study of a labor force population in Taiwan. *BioMed research international*. 2015. doi: 10.1155/2015/369179 PMID: 26273611 PMID: PMC4529909
13. Pol'skaya II, Marusenko IM, Vezikova NN. [Characteristic features of gout development in presence of metabolic syndrome]. *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologicheskoye nauki*. 2014;2(139):52-58.
14. Krishnan E, Baker JF, Furst DE. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54:2688–2696.

(received 14.11.2018, published online 25.12.2018)

(одержано 14.11.2018, опубліковано 25.12.2018)