

Комбінований підхід до нефропротекції у хворих на подагру з синдромом артеріальної гіпертензії

І.М. Фуштей¹, Д.Г. Рекалов², І.О. Данюк^{1,2}

¹ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України

²КЗ «Запорізька обласна клінічна лікарня»

Для дослідження особливостей порушення функціонального стану нирок та оцінювання нефропротективного впливу комбінації лозартану та лерканідипіну було досліджено 50 осіб чоловічої статі, хворих на подагру з синдромом артеріальної гіпертензії (АГ), 30 чоловіків з подагрою без АГ та 20 здорових чоловіків.

Було визначено основні параметри, що відображують функціональний стан нирок до та після 24-тижневого лікування. Установлено достовірне підвищення концентрації сечової кислоти, креатиніну, цистатину С, зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та підвищення рівня мікроальбумінурії (МАУ) у хворих на подагру з синдромом АГ. Виявлено зв'язок між збільшенням тривалості подагри, САТ та ДАТ й погіршенням функціонального стану нирок. Двадцятичотирихтижневе застосування комбінації лозартану та лерканідипіну сприяло достовірному зменшенню сироваткової концентрації цистатину С, стабілізації ШКФ та зменшенню втрати альбуміну із сечею.

Ключові слова: подагра, артеріальна гіпертензія, нефропатія, лозартан, лерканідипін.

Подагра – найбільш поширена причина запального артриту у чоловіків віком понад 30 років, на частку якої припадає від 0,1% до 1,7% загальної захворюваності [2]. Сучасні епідеміологічні дослідження свідчать про збільшення поширення захворювання не тільки в країнах з високим економічним рівнем життя, але і в регіонах, у яких подагру раніше вважали доволі рідкісною хворобою [7]. Поширеність подагри у деяких регіонах України складає понад 400 на 100 тис. населення. Питома вага хвороби серед ревматичних захворювань в Україні досягає 1,5–2% [1].

Зустрічальність АГ у хворих на подагру становить 25–50%, а при поєднанні з компонентами метаболічного синдрому – до 80% [3]. Формування АГ у хворих на подагру закономірно призводить до погіршення функціонального стану нирок, що зумовлюється поєднанням двох нозологій, для яких нирки є органом-мішенню [4]. Корекція АГ у хворих на подагру потребує від лікаря загальної практики найбільш оптимального підходу з використанням метаболічно нейтральних антигіпертензивних препаратів, щоб не спровокувати медикаментозно індуковане загострення артриту. Крім того, лікування АГ у хворих на подагру повинно забезпечувати оптимальний нефропротективний ефект та зумовлювати зниження концентрації сечової кислоти (СК) у сироватці крові, що буде сприяти додатковій профілактиці подагричних нападів.

Мета дослідження: оцінювання нефропротективного ефекту комбінації блокатора рецепторів ангіотензину II лозартану та блокатора кальцієвих каналів лерканідипіну у хворих з подагрою та синдромом АГ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Першу (основну) групу склали 50 чоловіків, хворих на

первинну подагру з синдромом АГ, середній вік яких був 53,4±8,2 року. Другу групу (порівняння) склали 30 чоловіків, хворих на первинну подагру без синдрому АГ (середній вік – 50,6±9,5 року). Третя (контрольна) група – 20 здорових чоловіків (середній вік – 49,5±4,5 року). Середній вік маніфестації подагри для першої групи склав 40,6±5,3 року (від 26 до 48 років). Тривалість хвороби становила від 3 до 25 років (медіана 12 [7; 20] років). У пацієнтів другої групи дослідження розвиток подагри відбувався в середньому на 39,7±6,3 році життя (від 25 до 51 року), а медіана тривалості захворювання склала 10 [6; 15] років (від 2 до 24 років). Таким чином, чоловіки першої та другої груп за тривалістю подагри були співставні.

Досліджували концентрацію СК у крові, сироватковий рівень креатиніну та цистатину С (ЦС), швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) розраховували за формулою СКД. Для більш точного розрахунку ступеня втрати альбуміну з сечею використовували співвідношення рівня мікроальбумінурії (МАУ) і концентрації креатиніну в одноразовій ранковій порції сечі.

У хворих основної групи дослідження проводили вдруге після проходження 24-тижневої корекції АГ комбінацією лозартану та лерканідипіну. Для лікування гіперурікемії (ГУК) хворі отримували алопуринол в дозі 100–300 мг/добу.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням програми «Statistica 6.0». Аналіз нормальності розподілу показників визначали за допомогою критерію Шапіро–Уїлка. Для порівняння трьох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз та Н-критерій Краскала–Уоліса. Для порівняння двох зв'язаних груп за кількісною ознакою використовували критерій Стьюдента та критерій Вілкоксона. Проводили кореляційний та багатофакторний дисперсійний аналіз. Результати представлені у вигляді середнього арифметичного (М) та стандартного відхилення (m) – при нормальному розподіленні показника та у вигляді медіани та 25-го й 75-го перцентилів – при розподіленні, відмінному від нормального. Відмінність вважали статистично достовірною при рівні значущості критерію $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Клінічна характеристика груп дослідження представлена у табл. 1.

У пацієнтів першої та другої груп було виявлено ГУК, яка проявлялася у достовірному збільшенні рівня СК у порівнянні зі здоровими чоловіками на 52,7% ($p < 0,001$) та 37,7% ($p < 0,001$) відповідно. Крім того, у хворих основної групи рівень СК був достовірно вищий на 10,8%, ніж у хворих на подагру без АГ ($p = 0,03$).

У хворих на подагру з синдромом АГ виявлено достовірне підвищення рівня креатиніну в сироватці крові на 15% ($p = 0,03$) у порівнянні із середнім значенням цього по-

Клінічна характеристика груп дослідження

Показник	Перша, n=50	Друга, n=30	Третя, n=20
СК, мкмоль/л	530±74	478±74*	347±75**∞
Креатинін, мкмоль/л	97±18	84,5±15,5*	74,5±8,4**
ШКФ, мл/хв ²	80±22	96±25*	105±6,7**
ЦС, мг/л	1,78±0,41	1,35±0,29*	0,89±0,11**∞
МАУ, мг/г	25 [14; 56]	15 [7; 29]*	8,5 [6; 11]**∞

Примітки: * – Достовірна різниця між першою та другою групами; ** – достовірна різниця між першою та третьою групами, ∞ – достовірна різниця між другою і третьою групами.

Таблиця 2

Показники функціонального стану нирок у хворих основної групи на фоні лікування

Динаміка показника	Показники			
	Креатинін сироватки, ммоль/л	ШКФ, мл/хв ²	Цистатин С, мг/л	МАУ, мг/г
До лікування	97±18	80±22	1,78±0,41	25 [14; 56]
Після лікування	95,2±17	81±20	1,38±0,27*	22,6 [15;40]*

Примітка. * – достовірна різниця між показниками.

казника для хворих на подагру без АГ та на 30,2% (p<0,001) у порівнянні з контролем. Паралельно до зростання рівня креатиніну спостерігалось зниження ШКФ на 16,7% (p=0,03) та 23,8% (p<0,001) у порівнянні з другою та третьою групами відповідно.

Порівнюючи концентрацію ЦС у групах дослідження, було виявлено достовірне переважання цього біомаркера у хворих на подагру з АГ порівняно зі здоровими особами (p<0,001) та хворими на подагру без АГ (p=0,01). Також виявлено достовірне збільшення сироваткового ЦС у хворих другої групи порівняно з контролем (p=0,04). Ураховуючи, що у хворих на подагру без АГ і сироватковий рівень креатиніну, і ШКФ достовірно не відрізнялися від тотожних показників у здорових осіб (p>0,05), а рівень ЦС був достовірно вищий, можна зробити висновок, що підвищений рівень ЦС більш точно характеризує процес зниження фільтраційної здатності нирок. Це співпадає з результатами досліджень, в яких встановлено, що рівень ЦС починає підвищуватись у сироватці крові задовго до початку підвищення сироваткового рівня креатиніну та зниження ШКФ [5, 6].

Використовуючи показник співвідношення альбуміну до концентрації креатиніну в сечі, було встановлено достовірне підвищення рівня МАУ у хворих основної групи порівняно з контролем (p<0,001) та групою порівняння (p=0,04). Також встановлено, що пацієнти другої групи характеризувалися достовірним збільшенням екскреції альбуміну порівняно зі здоровими особами (p=0,02).

У цілому МАУ було виявлено у 19 (38%) хворих основної групи та у 7 (26%) хворих групи порівняння.

Проведений багатовимірний дисперсійний аналіз засвідчив, що у хворих основної групи і вік пацієнта (p=0,001), і тривалість подагри (p=0,002) достовірно впливали на ШКФ, що має логічне пояснення, адже при збільшенні віку хворого тривалість хвороби збільшується.

У хворих на подагру з АГ встановлено достовірний кореляційний зв'язок між ШКФ та концентрацією СК у сироватці крові (r=+0,55; p<0,05), що пояснює більш високий рівень ГУК у цих хворих, адже зниження фільтраційної здатності нирок є одною з причин затримки СК.

Була встановлена кореляція між рівнем МАУ та САТ (R=+0,6; p<0,05) і ДАТ (R=+0,58; p<0,05), що підтверджує вплив рівня АТ на ступінь ураження нирок та збільшення

рівня МАУ [8]. Знайдена кореляція МАУ з креатиніном сироватки (R=+0,74; p<0,05), рівнем ЦС (R=+0,82; p<0,05), ШКФ (R=-0,76; p<0,05) свідчить про тісний зв'язок між основними параметрами, які відображують функціональний стан роботи нирок.

Після 24-тижневої корекції АГ у хворих на подагру комбінацією лозартану та лерканідипіну хворі були обстежені повторно. Динаміка параметрів роботи нирок представлена у табл. 2.

Був отриманий результат, який свідчить про позитивний вплив комбінованої антигіпертензивної терапії на показники, що відображують функціональний стан нирок. Установлено достовірне (p<0,001) зменшення рівня протеїнурії на фоні 24-тижневого лікування, а також достовірне (p<0,001) зниження концентрації ЦС у сироватці крові. На відміну від ЦС, рівень креатиніну на фоні лікування знижувався не достовірно, що підтверджує той факт, що сироватковий рівень ЦС є більш чутливим маркером фільтраційної здатності ниркового клубочка.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на подагру з синдромом АГ спостерігається достовірне погіршення функціонального стану нирок у порівнянні із хворими на подагру без синдрому АГ, що проявляється у достовірному збільшенні сироваткових концентрацій креатиніну, цистатину С, СК, зниженні ШКФ та підвищенні рівня МАУ.

2. Погіршення функціонального стану у хворих на подагру з синдромом АГ відбувається паралельно зі збільшенням віку хворого та тривалості подагри і підвищенням ступеня АГ.

3. Двадцятичотирихтижнева корекція АГ у пацієнтів з подагрюю комбінацією лозартану та лерканідипіну забезпечує стабілізацію ШКФ зі зменшенням ступеня втрати альбуміну з сечею. Наведена комбінація антигіпертензивних препаратів може бути рекомендована лікарям загальної практики у якості оптимальної при виборі тактики лікування АГ у хворих на подагру.

4. Коливання концентрації цистатину С в крові більш чутливо відображує функціональний стан нирок, ніж креатинін, і при проведенні правильної нефропротективної стратегії проявляється достовірним зниженням його концентрації.

Комбинированный подход к нефропротекции у больных подагрой с синдромом артериальной гипертензии

И.М. Фуштей, Д.Г. Рекалов, И.А. Даниук

Для исследования особенностей нарушения функционального состояния почек и оценки нефропротективного влияния комбинации лозартана и лерканидипина было исследовано 50 мужчин, больных подагрой с синдромом АГ, 30 мужчин с подагрой без АГ и 20 здоровых мужчин.

Были определены основные параметры, отражающие функциональное состояние почек до и после 24-недельного лечения. Установлено достоверное увеличение концентрации мочевой кислоты, креатинина, цистатина С, снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и повышение уровня микроальбуминурии (МАУ) у больных подагрой с синдромом АГ. Выявлено связь между увеличением продолжительности подагры, САД и ДАД и ухудшением функционального состояния почек. Двадцатичетырехнедельное применение комбинации лозартана и лерканидипина способствовало достоверному уменьшению концентрации в сыворотке цистатина С, стабилизации СКФ и уменьшению потери альбумина с мочой.

Ключевые слова: подагра, артериальная гипертензия, нефропатия, лозартан, лерканидипин.

Combined approach to nephroprotection in gout patients which combined with hypertension

I.M. Fushtey, D.G. Rekalov, I.O. Daniuk

For researching the main features of renal function violation and evaluation of the nephroprotective effect of losartan and lercanidipine combination were studied 50 male with gout which combined with hypertension, 30 gout men without hypertension and 20 healthy men. We defined the basic renal function parameters before and after 24 weeks of treatment. We found the significant increase of the uric acid, creatinine, cystatin C concentrations, decrease of GFR and increase of microalbuminuria in patients with gout and hypertension. We detected an association between deterioration of renal function and increasing of gout duration, systolic and diastolic blood pressure.

24-week using of the losartan and lercanidipine combination for hypertension correction in patients with gout contributed to significant decrease of cystatin C serum concentrations, stabilization of GFR and decrease of albumin losing in urine.

Key words: gout, hypertension, nephropathy, losartan, lercanidipine.

Сведения об авторах

Фуштей Иван Михайлович – Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (061) 279-07-23

Рекалов Дмитрий Геннадьевич – Запорожская областная клиническая больница, 69600, г. Запорожье, Ореховское шоссе, 10; тел.: (061) 299-54-38

Даниук Инна Александровна – Запорожская областная клиническая больница, Запорожская медицинская академия последипломного образования, 69096, г. Запорожье, бул. Винтера, 20; тел.: (096) 977-72-51. E-mail: daniuk_inna@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дзяк Г.В., Хомазюк Т.А. Подагра: «капкан метаболічних проблем» / Г.В. Дзяк, Т.А. Хомазюк. – Дніпропетровськ: ООО «Роял принт», 2010. – 112 с.
2. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры – научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных / В.А. Насонова, В.Г. Барскова // Научно-практическая ревматология. – 2004. – № 1. – С. 5–7.
3. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey / H.K. Choi, E.S. Ford, C. Li, G. Curhan // Arthritis Rheum. – 2007. – Vol. 57. – P. 109–115.
4. Feig D.I., Nakagava T. Uric acid, nephron number and the pathogenesis of essential hypertension / D.I. Feig, T. Nakagava // Kidney Int. – 2004. – Vol. 66. – P. 281–287.
5. Laterza O.F., Price C.P., Scott M.G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? / O.F. Laterza, C.P. Price, M.G. Scott // Clin Chem. – 2002. – Vol. 48. – P. 699–707.
6. Menon V., Shlipak M.G., Wang X. et al. Cystatin C as a risk factor for outcomes in chronic kidney disease / V. Menon, M.G. Shlipak, X. Wang // Ann. Intern. Med. – 2007. – P. 19–27.
7. Roddy E., Choi H.K. Epidemiology of gout / E. Roddy, H.K. Choi // Rheum Dis Clin North Am. – 2014. – Vol. 40 (2). – P. 155–175.
8. Schrader J., Luders S., Kulschewski A. et al. Microalbuminuria and tubular proteinuria as risk predictors of cardiovascular morbidity and mortality in essential hypertension: final results of a prospective long-term study (MARPLE Study) / J. Schrader, S. Luders, A. Kulschewski et al. / J. Hypertension. – 2006. – Vol. 24. – P. 541–548

Статья поступила в редакцию 07.10.2015