

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО  
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

**Романько Петро Борисович**

На правах рукопису

УДК:

Кваліфікаційна робота

**ВИЗНАЧЕННЯ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ КАРДІОВАСКУЛЯРНИХ  
УСКЛАДНЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПОДАГРОЮ В ПРАКТИЦІ  
МЕДСЕСТРИ-МАГІСТРА**

спеціальність 223 «Медсестринство»

**Науковий керівник:**

Тернопіль – 2023

## Зміст

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	2
ВСТУП.....	3
РОЗДІЛ 1 Гіперурикемія та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури).....	7
1.1 Подагра в аспекті наукових досліджень.....	7
1.2 Етіопатогенез подагри та безсимптомної гіперурикемії.....	11
1.3 Стан ліпідного обміну при подагрі.....	17
1.4 Кардіоваскулярні ускладнення та механізми їх розвитку.....	20
РОЗДІЛ 2 Матеріали і методи дослідження.....	23
2.1 Загальні клініко-лабораторні методи обстеження.....	23
2.2 Методика визначення кардіоваскулярного ризику.....	24
2.3 Статистична обробка.....	27
РОЗДІЛ 3 Стратифікація факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на подагру.....	28
3.1 Характеристика обстежених хворих з урахуванням клінічної картини.....	28
3.2 Характеристика ліпідограми у хворих на подагру.....	33
3.3 Кардіоваскулярний ризик при подагрі та фактори що його визначають .....	39
РОЗДІЛ 4 Аналіз та узагальнення результатів досліджень.....	51
ВИСНОВКИ.....	54
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	55
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ .....	56

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АГ – артеріальна гіпертензія

АТ – артеріальний тиск

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ГУ - гіперурикемія

ЗХС – загальний холестерол

ІМТ – індекс маси тіла

СК – сечова кислота

ТГ – триацилгліцериди

ФНС – функціональна недостатність суглобів

ХС ЛПВЩ – холестерол ліпопротеїнів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерол ліпопротеїнів низької щільності

ХС ЛПДНЩ – холестерол ліпопротеїдів дуже низької щільності

ЦД – цукровий діабет

## ВСТУП

Відомим є той факт, що подагра є розповсюдженою патологією і вважається найпоширенішим запальним захворюванням суглобів у мужчин, що зустрічається ще з часів Гіппократа. Саме він вперше описав напад гострого болю в області великого пальця стопи, пізніше назвавши це захворювання подагрою (дослівно з латині “капкан на стопі”). Подагра є одним із тих захворювань, що призводять до інвалідизації осіб працездатного віку.

В останні десятиліття спостерігається постійне зростання показників розповсюженості та захворюваності, більш часте виявлення подагри в молодому віці, а також значне обмеження працездатності у даного контингенту людей. Даною патологією страждає до 2% дорослого населення планети [2]. Все частіше в літературі зустрічаються дані про збільшення частоти виявлення сімейної подагри, нефролітазу, а особливо ожиріння та гіпертригліцеридемії. Окрім того, дана патологія призводить до втрати працездатності, обмеження професійної дієздатності, інвалідизації, що робить її актуальною проблемою охорони здоров'я, а також вагомим як соціальним, так і економічним тягарем для країни. На даний час подагра розглядається також як і важлива загально-медична проблема. Відомо, що подагра характеризується хронічним перебігом, обмежує працездатність людини та погіршує якість життя [3]. Для прикладу, щорічні витрати на лікування нових випадків гострого подагричного артрити в США оцінюються в 27,4 мільйонів доларів. Також, якщо врахувати статистичні показники, що в даний час найчастішою формою артритів у представників чоловічої статі віком старших 30 років є подагра, а на її частку від загальної кількості захворювань припадає 0,3% то дане питання можна вважати досить актуальним [7].

**Актуальність теми.** З точки зору медсестринської практики дане захворювання набуває все більшої актуальності в зв'язку з тим, що підвищений рівень сечової кислоти є доведеним предиктором серцево-судинної смертності у мужчин середнього віку. В проведених останніх епідеміологічних дослідженнях підтверджений взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти та

ризиком виникнення кардіоваскулярних захворювань в популяції, а також наводяться дані про асоціацію останньої із гіперхолестеринемією та підвищеним рівнем артеріального тиску, які в свою чергу є ключовими факторами, що визначають кардіоваскулярний ризик. Окрім цього особливістю подагри є її часте поєднання з такими захворюваннями, як артеріальна гіпертензія, метаболічний синдром, цукровий діабет II типу, для яких характерний високий ризик серцево-судинних ускладнень. Актуальність даної теми також обумовлюється постійним зростанням рівня захворюваності на подагру і недостатнім вивченням факторів кардіоваскулярного ризику, що притаманні саме цьому захворюванню.

**Об'єкт дослідження:** подагра.

**Предмет дослідження:** кардіоваскулярний ризик у хворих на подагру.

**Мета дослідження** – оптимізувати діагностику кардіоваскулярного ризику у хворих на подагру в практиці медсестри-магістра і дати аналіз структури факторів, що сприяють його підвищенню.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити клініко-функціональні особливості перебігу подагри в залежності від віку, тривалості та перебігу захворювання, індексу маси тіла, паління, рентгенологічних змін, наявності тофусів, нефролітазу, АГ, дисліпідемії та функціональної недостатності суглобів.
2. Дослідити ліпідний обмін у хворих на подагру залежно від віку, тривалості та перебігу захворювання, індексу маси тіла, паління, рентгенологічних змін, наявності тофусів, нефролітазу, функціональної недостатності суглобів, рівня глюкози .
3. Встановити показники кардіоваскулярного ризику і проаналізувати їх в залежності від віку, тривалості та перебігу захворювання, індексу маси тіла, паління, рентгенологічних змін, функціональної недостатності суглобів, наявності тофусів, нефролітазу та дисліпідемії, рівня артеріального тиску, сечової кислоти, глюкози, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності.

4. Сформувати значення предикторів несприятливого прогнозу щодо кардіоваскулярного ризику в практиці медсестри-магістра.

**Методи дослідження:** опитування, огляд, пальпація хворих на подагру, оцінка суглобового статусу та антропометричних параметрів: маси тіла, зросту та визначання індексу маси тіла. Артралгічний статус визначався за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ, см) та активністю захворювання.

**Наукова новизна.** Автор перше вивчив клініко-функціональні особливості перебігу подагри в залежності від віку, тривалості та перебігу захворювання, індексу маси тіла, паління, рентгенологічних змін, наявності тофусів, нефролітіазу та дисліпідемії, функціональної недостатності суглобів, рівня кардіоваскулярного ризику та супутньої патології.

Вперше в практиці медсестри-магістра досліджено ліпідний обмін у хворих на подагру в залежності від віку, тривалості та перебігу захворювання, індексу маси тіла, паління, рентгенологічних змін, наявності тофусів, нефролітіазу, функціональної недостатності суглобів, рівня глюкози.

Вперше набуло подальшого вивчення положення щодо зростання ризику виникнення та прогресування кардіоваскулярних показників у хворих на подагру враховуючи вік, тривалість та перебіг захворювання, індекс маси тіла (ІМТ), паління, рентгенологічні зміни, функціональну недостатність суглобів, наявність тофусів, нефролітіаз, дисліпідемію, рівень артеріального тиску, тригліцеридів, сечової кислоти, глюкози, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнту атерогенності.

Вперше автором встановлено, що одним із патогенетичних механізмів обтяжливого впливу метаболічних змін при подагрі на кардіоваскулярний ризик є рівень артеріального тиску та загального холестерину, а також тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, коефіцієнту атерогенності.

Вперше в практиці медсестри-магістра виявлений взаємозв'язок між коефіцієнтом атерогенності та кардіоваскулярним ризиком (КВР).

Вперше автором сформульовано значення предикторів несприятливого прогнозу щодо кардіоваскулярного ризику у хворих на подагру, зокрема : вік,

тривалість та перебіг захворювання, паління, функціональна недостатність суглобів, наявність тофусів, нефролітаз, дисліпідемії, рівень артеріального тиску, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності.

**Практичне значення одержаних результатів.** Вперше в практиці медсестри-магістра сформовано предиктори виникнення КВР на основі детального вивчення функціональних, клінічних та лабораторних ознак, тривалості захворювання та наявності супутньої патології у хворих на подагру.

**Апробація результатів роботи.** Результати досліджень, що включені до магістерської роботи, оприлюднені на підсумкових науково-практичних конференціях.

**Публікації.** За матеріалами магістерської роботи опубліковано 2 наукових праці у фаховому науковому журналі «Медсестринство».

**Обсяг та структура магістерської роботи.** Магістерська робота викладена на 61 сторінках і складається із вступу, огляду літератури, власних досліджень, аналізу результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури. Робота містить 17 рисунків.

**Ключові слова:** подагра, артеріальна гіпертензія, гіперурикемія, сечова кислота, цукровий діабет.

## Розділ 1

### Гіперурикемія та кардіоваскулярний ризик (огляд літератури)

#### 1.1 Подагра в аспекті наукових досліджень

Відомо, що захворюваність подагрою за останнє тисячоліття зросла майже вдвоє [15], а за останні 10 років – більш ніж в декілька разів [22]. В розвинених країнах світу на подагру хворіє не менше ніж 1–3 % дорослого населення (у першу чергу, чоловіків). В Україні поширеність подагри становить приблизно 5–28 випадків на 1000 чоловіків та 1–6 випадків на 1000 жінок [18]. Поширеність безсимптомної гіперурикемії значно вища за подагру, і серед дорослого населення в різних регіонах світу становить від 2 до 25 % , зокрема у США-2%, Франції 17%, Іспанії 7%, Росії 19,3% [8,14]. В медсестринській практиці верифікований діагноз подагри лише у 2% дорослого населення Землі, при чому у віці до 70 років у чоловіків в 20 разів частіше виявляється захворювання ніж в жінок, а у віці 55-65 років цей відсоток становить 4,5-6% [39].

Менша поширеність гіперурикемії та подагри в цілому серед жінок репродуктивного віку пояснюється перш за все урикозуричним ефектом естрогенів [41]. Однак навіть після початку менопаузи у здорових жінок рівень сечової кислоти (СК) в крові в середньому на 1 мг/дл нижчий ніж у мужчин [28]. І саме у жіночої статі гіперурикемія визначається як незалежний фактор кардіоваскулярного ризику (КВР) за даними досліджень NHANES и ARIC [38]. Загалом вік, стать, расова приналежність істотно впливають на рівень СК. Зокрема у дітей концентрація СК в плазмі крові завжди нижча ніж у дорослих і тільки з початком пубертатного періоду відбувається її підвищення. У темношкірих жінок рівень СК завжди вищий ніж у світлошкірих та чоловіків загалом.



Останнім часом опубліковано достатньо даних по роль СК в розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Ще на початку ХХ століття в медсестринській практиці з'явилися перші повідомлення за те, що у пацієнтів хворих на подагру, значно частіше в процентному співвідношенні спостерігаються захворювання серця та судин, а у хворих з доведеним коронарними захворюваннями значно підвищена концентрація СК в порівнянні з контрольною групою аналогічною за віком та статтю. Підтверджено, що у хворих з артеріальною гіпертензією (АГ), ішемічною хворобою серця (ІХС), хронічною серцевою недостатністю (ХСН) та порушеннями функції нирок спостерігається більш високий рівень СК, ніж у здорових людей [26]. Ці клінічні дані стали приводом для подальших досліджень, зокрема: Chicago Heart Association Detection Project in Industry та National Health and Nutrition Epidemiologic Study (NHANES) виявили незалежний зв'язок рівня СК з ризиком серцево-судинних захворювань та смертності у жінок. У чоловіків навпаки прослідковувалась така закономірність [35]. В ході досліджень було підтверджено раніше висунуту гіпотезу про взаємозалежність рівня СК і КВР, на основі отриманих результатів: підвищення концентрації СК на 1 мг/дл збільшує частоту ССЗ на 10% у хворих з АГ, що рівноцінно підвищенню систолічного АТ на 10 мм.рт.ст., чи рівня холестерину на 20 мг/дл [19].

Американська асоціація клініцистів-ендокринологів (ААСЕ) в 2002 р., запропонувала розглядати СК в медсестринській практиці, як один з основних критеріїв метаболічного синдрому (МС), та розглядати її як маркер серцево-судинного ризику, а на етапі розвитку серцевої недостатності, як ризик-фактор неблагоприємного прогнозу [16,24].

Серед осіб з АГ частота безсимптомної гіперурикемії набагато вища за таку в загальній популяції. Так, у літературі наводяться дані про середню частоту гіперурикемії у хворих на АГ – від 25 до 50 %. Найбільш високу частоту (понад 50 %) відзначено у пацієнтів з АГ, які отримували лікування діуретиками. Дуже висока частота гіперурикемії у хворих на тяжку АГ – до 75 %. Частота самої АГ також значно вища серед хворих на подагру, ніж у загальній популяції – до 50 % [8,16].

Останніми роками все більшу увагу медсестер привертають взаємозв'язки АГ з не тільки з подагрою, а і так званою безсимптомною гіперурикемією та з метаболічним синдромом [22,36]. Серед хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу більш ніж у 50 % виявляють безсимптомну гіперурикемію [33]. Проте частота подагри і безсимптомної гіперурикемії вища, ніж у загальній популяції, не тільки у хворих на АГ та МС, а й у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС), хронічну серцеву недостатність (ХСН) та хронічну ниркову недостатність (ХНН). Безсимптомна гіперурикемія трапляється у 60–70 % хворих на ХСН та ХНН. Відзначено зростання її частоти у хворих з найбільш тяжкими стадіями цих патологій [31]. Декілька невеликих за кількістю досліджень показали, що безсимптомна гіперурикемія є незалежним предиктором смертності і необхідності трансплантації серця у хворих з хронічною серцевою недостатністю (ХСН). При підвищенні рівня СК більш ніж на 9,50 мг/дл ризик смерті протягом року у цих хворих зріс в 7 разів. Гіперурикемія згідно цих досліджень була більш значним предиктором смертності, ніж фракція викиду лівого шлуночка [50]. Також підвищення рівня СК збільшує ризик смертності і у хворих з гострою серцевою недостатністю. Гіперурикемія не тільки предиктор несприятливих наслідків у хворих з ХСН, а й незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності у осіб старших 60 років [28]. За даними епідеміологічних досліджень поєднання двох, трьох чи більше факторів ризику у одного хворого суттєво підвищує ризик кардіоваскулярних катастроф [34]. При цьому поєднання декількох, навіть помірно виражених кардіоваскулярних факторів ризику є прогностично більш неблагоприємним аніж існування та прогресування одного кардіоваскулярного фактору [17]. Зв'язок між рівнем сечової кислоти в крові і серцево-судинною захворюваністю задокументований в 20 епідеміологічних і клінічних дослідженнях, що включали понад 100 тисяч пацієнтів [24].

В дослідженні NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) виявлений й зв'язок між гіперурикемією та ростом серцево-судинних захворювань (ССЗ) [20]. З підвищенням рівня СК ризик смертності від ішемічної хвороби серця (ІХС) збільшувався на 77 % у чоловіків та на 300% у

жінок. Збільшення концентрації СК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) асоціювалось зі значним збільшенням летальності від кардіоваскулярних захворювань серед чоловіків, так і серед жінок [28]. Результати ретроспективного аналізу в рамках дослідницької програми NHANES III показали, що частота МС у хворих на подагру майже в 3 рази більша аніж в популяції [34].

Наріжним каменем в розумінні гіперурикемії в практиці медсестри-магістра, як одного з основних факторів КВР стало дослідження RIUMA, що тривало 12 років і в якому взяло участь 1720 раніше нелікованих пацієнтів з АГ. Саме в цьому дослідженні була доведена роль СК як сильного предиктора кардіоваскулярної захворюваності та смертності [6]. У хворих з серцевою недостатністю (СН) підвищення рівня СК розглядається як показник поганого прогнозу і свідчить про необхідність трансплантації серця [28].

Отримані результати Framingham Study [18], підтвердили той факт, що ризик виникнення кардіоваскулярних порушень у хворих з подагрою вищий на 60%, що зумовлено перш за все поєднанням вищезгаданої гіперурикемії з ожирінням, порушенням вуглеводного та ліпідного обмінів і АГ, кожен з яких входить в склад МС і вносить свій вклад в розвиток атеросклерозу [9,15]. Вивчення пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу в медсестринській практиці продемонструвало значне підвищення частоти виникнення інсульту при високих показниках СК. При цьому цей зв'язок залишався досить вагомим навіть після виключення інших кардіоваскулярних факторів ризику [29,22].

В дослідженні The Worksite Treatment Program за участі 8690 пацієнтів на протязі року був досягнутий контроль АТ і підтримувався на протязі 18 років. У тих хворих, в яких під час терапії рівень СК підвищився в середньому на 1 мг/дл спостерігалось на 32% більше кардіоваскулярних подій в порівнянні з пацієнтами в яких цього не було [19,21].

У зв'язку з цим сформульовано гіпотезу, згідно з якою гіперурикемія може бути вагомим і незалежним фактором ризику виникнення серцево-судинних захворювань і смертності від них [35], що і було власне підтверджено в дослідженні на онові бази даних PreCIS, в яке включались 3 098 хворих з високим кардіоваскулярним ризиком, і результати якого були

очікуваними, тому що не відрізнялись від таких в проведених аналогічних дослідженнях - підвищення вихідного рівня СК на 1 мг/дл підвищує ризик смертності на 39%, при цьому незалежно від інших факторів ризику.

Ще одним підтвердженням цього є дослідження MONICA, яка наглядно підтверджує взаємозв'язок гіперурикемії з серцево-судинною смертністю в чоловіків [33].

В даний час доведена роль гіперурикемії, як незалежного предиктора кардіоваскулярної захворюваності і смертності у хворих на ІХС, хронічну та гостру серцеву недостатність, АГ і МС.

Результати ретроспективного аналізу 8807 американців в рамках дослідницької програми показали, що частота МС у хворих на подагру майже в 3 рази перевищує таку в інших дослідженнях [27]. За даними Y.H. Rho та співавторами у 168 хворих з подагрою МС виявляється в 8,4 рази частіше ніж в популяції (дослідження проведене в південній Кореї) [35].

У дослідженні Vazquez-Mellado J.C МС діагностувався у 82% хворих подагрою мексиканців, а у 16% з них присутні кардіоваскулярні порушення [7,11].

## 1.2 Етіопатогенез подагри та безсимптомної гіперурикемії

Згадки про подагру зустрічаються ще з часів Гіппократа. Термін “подагра” походить від грецьких “podos” і “agra” означає “пастка для стопи”. Перший класичний опис подагричного артриту "Трактат про подагру" належить видатному англійському клініцистові XVII ст. Th. Sydenham, який порівнював біль при подагрі з болями "від затиску кінцівки пресом", а завдяки клініцисту Гарро вперше був проведений диференційний діагноз між подагричним та рематоїдним артритом. Пізніше Yarrod (1883 р.) за допомогою нитки, опущеної в кров хворого подагрою, відкрив факт підвищення змісту в крові сечової кислоти (СК). У 1899 р. були виявлені кристали уратів в суглобовій

рідині під час нападу подагричного артриту, але лише в 1961 р. MacCarty і Hollander встановили роль кристалів уратів в розвитку подагричного запалення. Незважаючи на багатовікову історію вивчення цього захворювання – пік зацікавлення ним припадає на останнє десятиліття [29].

З медсестринської точки зору подагра є хронічним прогресуючим захворюванням організму, що пов'язане з порушенням пуринового обміну яке виникає на тлі спадкової схильності і порушення харчового режиму, супроводжується значним збільшенням у крові вмісту солей сечової кислоти з подальшим відкладенням їх кристалів у різних тканинах, насамперед суглобових і навколосуглобових [16]. Згідно рекомендацій EULAR (European League Against Rheumatism) гіперурикемією вважається підвищення сечової кислоти (СК) сироватки крові більше 360 мкмоль/л [14]. Безсимптомне підвищення рівня СК притаманне 5-8% популяції, з них тільки у 5-20% людей розвивається подагра.

Клінічними проявами є артрит першого плесне-фалангового суглобу, який виникає нападopodobно, та часте ураження внутрішніх органів, насамперед нирок. Подагра є найбільш відомим і поширеним захворюванням з групи дрібнокристалічних артритів, для яких характерне випадіння кристалів у синовіальну рідину, імпрегнацію ними суглобових і позасуглобових структур та розвиток реактивних синовітів [13].

Подагра є гетерогенним за походженням захворюванням, що характеризується відкладенням у різних тканинах організму кристалів уратів у формі моноурату натрію або сечової кислоти [3]. В основі виникнення захворювання лежить нагромадження сечової кислоти і зменшення її виділення нирками, що приводить до підвищення концентрації останньої в крові (гіперурикемія). Клінічно подагра проявляється рецидивуючим гострим артритом і утворенням подагричних вузлів - тофусів. Частіше захворювання зустрічається в чоловіків, однак останнім часом зростає поширеність захворювання серед жінок [28]. З віком поширеність подагри збільшується. Причин надмірного утворення кристалів уратів і досі достатньо не вивчені. Відомо, що подагра належить до числа мультифакторних захворювань і

виникнення її пов'язують як з генетичною зумовленістю, так і з дією аліментарних факторів [4].

Сечова кислота, якої на добу утворюється близько 650 мг, є кінцевим продуктом розщеплення пуринів, при цьому запаси їх в організмі становлять близько 1000 мг. Кліренс сечової кислоти - близько 9 мл за 1 хв., за добу у здорової людини виділяється з сечею 400-600 мг СК. У нормі концентрація сечової кислоти становить: 0,14—0,36 ммоль/л — у жінок і 0,20—0,42 ммоль/л у чоловіків. При тривалому підвищенні СК в крові остання починає відкладатись в тканинах у вигляді моноурату натрію. Гіперурикемія може тривалий час бути безсимптомною і тільки випадково виявленою при обстеженні хворого [41]. Серед причин, що призводять до накопичення уратів в організмі, першочергову роль відводять підвищеному біосинтезу сечової кислоти і зниженню екскреції уратів нирками [32].

До причин, що сприяють підвищеному утворенню уратів належать [5]:

- 1) Надлишкове вживання в їжу продуктів багатими пуринами (м'ясо, печінка, нирки, риба, м'ясні та рибні консерви, бульйони, гриби, боби, квасоля), консервантів, алкоголю [16].
- 2) Захворювання крові (гострі та хронічні лейкози, лімфоми, вторинні еритроцитози, гемолітична анемія, гемоглобінопатії).
- 3) Лікарські засоби (цитотоксичні препарати, вітамін В 12, етанол, варфарин).
- 4) Ожиріння, що за даними National Collaborating Centre for Primary Care (2006), підвищує ризик розвитку гіперурикемії в 2-3 рази.
- 5) Псоріаз.
- 6) Гіпертригліцеридемія.

На зниження екскреції уратів нирками впливають:

- 1) Лікарські засоби (циклоспорин, інсулін, тiazидні та петльові діуретики, етамбутол, піразинамід, ацетилсаліцилова кислота, леводопа, нікотинава кислота) [9]. Зростання поширеності подагри у жінок з другої половини ХХ століття пов'язують власне з використанням діуретиків для лікування АГ та зниженням маси тіла: за даними опублікованого 14-річного Фремінгемського дослідження, половина нових випадків подагри була обумовлена прийомом

тіазидних діуретиків [20]. Останні, як відомо безпосередньо блокують виділення СК нирками, спричиняючи, або ж підсилюючи вже існуючу гіперурикемію, при чому у хворих з ХНН особливо виражений вплив на реабсорбцію СК в ниркових каналцях [29].

2) Алкоголь.

3) Захворювання нирок (полікістоз, гідронефроз, ХНН).

4) Свинцева нефропатія, саркоїдоз.

5) Ендокринні захворювання (гіпотиреоз, гіперпаратиреоз)

6) Метаболічні порушення (дегідратація, ацидоз, кетоз )

7) Ожиріння.

8) Артеріальна гіпертензія.

9) Токсикоз вагітних.

В деяких випадках виникнення захворювання пов'язують з дефіцитом ферменту гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази , або ж підвищеною активністю ферменту фосфорибозилпірофосфату синтетази.

В клінічних випадках медсестри, та і лікарі виділяють первинну (ідіопатичну, есенціальну) і вторинну подагру. В основі первинної подагри – спадкова і сімейна аномалія пуринового обміну, детермінована кількома генами. Тип успадкування такої аномалії – аутосомно- домінантний. В організмі хворого мають місце специфічні дефекти ензимів, котрі відіграють ключову роль в метаболізмі пуринів. Так, при зниженні активності гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази чи високому вмісті фосфо-рибозил-пірофосфата відбувається збільшення синтезу ендогенних пуринів [30]. В основі вторинної подагри лежить прояв іншого, основного захворювання (ХНН, поліцитемії, хронічного мієлолейкозу, псоріазу і ін.), котре призводить до надлишкового утворення ендогенних пуринів чи уповільненого виділення нирками СК. Ризик гіперурикемії та подагри в цілому зростає з віком, при цьому значне зростання захворюваності збільшується у хворих з серцево-судинними захворюваннями та ураженнями нирок. Пуринові сполуки, що поступають з їжею, а також утворюються в процесі обміну нуклеотидів служать джерелом утворення сечової кислоти. Із фосфорибозилпірофосфату та

глутамату синтезується поміжний продукт –фосфорибозиламін, з якого внаслідок послідовних реакцій утворюється інозинова, а згодом аденілова та гуанінові кислоти [18]. Останні частково використовуються для побудови нуклеїнових кислот, також частково перетворюються в гуанін, ксантин та інші прості пурини. Під впливом ферменту ксантиоксидази з останніх утворюється сечова кислота. При лабораторній діагностиці виявляють концентрацію мононатрієвого урату, в який перетворюється до 98% СК. [33].

В рекомендаціях Європейської протиревматичної ліги (EULAR) по веденні пацієнтів з подагрою (2006) відмічено: “сприятливими умовами для розчинення кристалів сечової кислоти і попередження їх утворення є рівень СК крові  $\leq 360$  мкмоль/л ( $\leq 6$  мг/дл)” [40]. Рівень СК вищий цих цифр слід розцінювати як гіперурикемію. В нормі процеси синтезу та виділення СК збалансовані. Опираючись на це не викликає сумніву, що гіперурикемія виникає в результаті двох патологічних процесів - підвищеної продукції СК, або ж зниження її ниркової екскреції. У відповідь на тривалу гіперурикемію в організмі виникає ряд пристосувальних реакцій в вигляді збільшення секреції її нирками та відкладання уратів в тканинах [44]. Відкладання голкоподібних кристалів уратів натрію відбувається в тканинах позбавлених васкуляризації, головним чином в хрящах, а також в слабоваскуляризованих сухожилках та зв'язках, дистальних периферичних суглобах та місцях, що часто піддаються дії найбільшому охолодженню (вухна раковина) чи тертя (область ліктювих суглобів та сідничні горби) [8]. В подальшому підвищується рівень сечової кислоти в синовіальній рідині, де з прогресуванням захворювання, остання випадає в вигляді кристалів сечової кислоти з подальшим проникненням їх в хрящову тканину та синовіальну оболонку, в яких вони мають здатність відкладатися в вигляді голкоподібних кристалів сечокислового натрію. Через дефекти хряща останні, потрапляючи в субхондральні ділянки кісток, утворюють тофуси та викликають деструкцію кісткової тканини [11]. Одночасно в синовіальній оболонці виникає синовіт з гіперемією, проліферацією синовіцитів та лімфоїдною інфільтрацією [13].



У випадку тривалого перебігу захворювання кристали сечової кислоти можуть відкладатись в паренхімі внутрішніх органів, до прикладу в нирках, саме завдяки яким і відбувається виведення сечової кислоти з організму [10]. Значення нормального кліренсу СК становить 9 мл/хв. СК повністю фільтрується в ниркових клубочках, реабсорбується в проксимальних каналцях, а потім до 50% її секретується в дистальних відділах нефронів, при цьому ступінь секреції залежить від вмісту СК в крові [4]. При кислих значеннях рН, СК легко випадає в осад, утворюючи дрібні пластинчасті кристали, як мають здатність об'єднуватись в дрібні конкременти та камені, що в подальшому можуть зумовлювати обструкцію сечовивідних шляхів. Стійка гіперурикемія практично в 90% випадків зумовлена зниженою нирковою екскрецією уратів, особливо у хворих котрі тривало приймають сечогінні засоби, або ж мають в анамнезі ниркові захворювання, котрі призводять до зниження клубочкової фільтрації [1].

Описані випадки в медсестринській практиці про відкладання кристалів в кістковій тканині хребців з виникненням симптомів здавлення спинного мозку та розвитком відповідної неврологічної симптоматики [14]. Відомо, що гострі подагричні приступи не завжди супроводжуються виявленням гіперурикемії, а тяжкість їх перебігу не завжди корелює з рівнем СК в крові, оскільки ключову роль в тканинному запальному процесі відіграють власне кристали сечокиислого урату натрію [6].

R.C. Landis и співавтори [35] висунули гіпотезу, що захист суглобів при гіперурикемії забезпечують резидентні синовіальні макрофаги шляхом незапального видалення нерозчинних кристалів. Однак, будь-які агресивні фактори котрі зумовлюють появу подагричного приступу : травма, в тому числі тривала мікротравма, інфекція або ж хірургічні втручання – сприяють швидшій появі більш агресивного запального процесу, притягуючи «свіжу хвилю» моноцитів та нейтрофілів із кров'яного руслу в уражений суглоб. Спонтанне закінчення гострого приступу пов'язується з закінченням диференціювання моноцитів в макрофаги [29].

### 1.3 Стан ліпідного обміну при подагрі

В щоденній медсестринській практиці все частіше зустрічаються випадки безсимптомної гіперурикемії [12], яка на думку деяких вчених може благоприємно впливати на організм людини. Наприклад, Orowan E. стверджує, що за своєю хімічною структурою сечова кислота подібна до триметильованого ксантинофіну, і тому здатна підвищувати як розумову так і фізичну працездатність [18]. Також багаточисельні дослідження проведені в 1960-70-х роках підтвердили, що люди в яких виявили гіперурикемію, відрізняються більш високим рівнем інтелекту та швидкістю реакції [34]. Однак, в більшості робіт продемонстрований порівняно незначний біологічний ефект СК, до того ж не враховувався соціально-економічний рівень життя людей, що були включені в дослідження. Тим не менше, дані дослідження є підтвердженням помірного нейростимулюючого впливу сечової кислоти [27]. Ряд авторів [12,17,35] вважають, що підвищений рівень СК може відігравати роль ключового антиоксиданта крові і попереджувати пов'язаний зі старінням окислювальний стрес, тим самим позитивно впливати на продовження тривалості життя. В результатах досліджень доведений ефект інфузії СК, в результаті чого підвищується антиоксидантна активність сироватки крові та покращується функція ендотелію [10]. Здатність сечової кислоти блокувати гемато-енцефалічний бар'єр, або ж впливати на астрогліальні клітини має нейропротекторний вплив, що особливо ефективно при таких захворюваннях як розсіяний склероз, хворобі Паркінсона, інсульті та інших неврологічних захворюваннях [8].

Однак, попри деякі позитивні впливи СК на організм людини, на в багаточисельних працях в області медсестринства сьогодні доведено, що гіперурикемія завжди асоціюється як мінімум з одним із наступних факторів: АГ, цукровим діабетом (ЦД), інсулінорезистентністю, ожирінням [9]. Головною причиною смерті хворих на подагру визнають кардіоваскулярні порушення, обумовлені атеросклеротичним ураженням судин [23].

Передчасне та швидке виникнення атеросклерозу у хворих на подагру підтверджує прямий вплив гіперурикемії на появу ендотеліальної дисфункції та виникненню оксидативного стресу [7]. Останній, як відомо, є одним з важливих початкових етапів кардіоваскулярного континуума, а зниження чи попередження його виникнення знижує достовірно розвиток атеросклерозу. Антиоксидантні властивості СК та її солей полягають в інактивації супероксид-аніону, гідроксидних радикалів і синглетного кисню, попередженні дегідратації позаклітинної супероксиддисмутази. Опираючись на ці дані F. Nieto et al. (2000), R.J. Johnson et al. (2003) та інші дослідники розглядали гіперурикемію як один з компенсаторних механізмів атерогенезу. Однак в інших дослідженнях було продемонстровано, що при зниженні вмісту в крові інших антиоксидантів СК та урати володіють прооксидантними та прозапальними властивостями, зокрема активують мітогенактивовану протеїнкіназу (МАПК). Далі індукується ядерний фактор NF- $\kappa$ B і циклооксигенази – 2 (ЦОГ-2), що супроводжується локальною гіперпродукцією тромбоксану A<sub>2</sub>, тромбоцитарного фактору росту (PGF), а також моноцитарного хемоаттрактантного протеїну-1 (MCP-1). Посилена продукція моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, синовіоцитами і остеобластами фактору некрозу пухлин альфа (TNF- $\alpha$ ) і інтерлейкінів IL-1 $\beta$ , IL-6 и IL-8 спостерігається не тільки при тканинному (суглобовому) подагричному запаленні, але і при безсимптомній гіперурикемії. Виникаючий при цьому цитокіновий дисбаланс порушує ендотеліальну функцію та викликає нестабільність атеросклеротичних бляшок. В дослідженнях M. Kato et al., D. Erdogan et al. було продемонстровано, що при відсутності коморбідних станів гіперурикемія послаблює активність NO-синтетази і, відповідно, здатність судин до вазодилатації. Крім того вона стимулює проліферацію гладком'язових клітин судин [25]. В роботі U. Landmesser та ін. (2002) доведений стимульований ксантиоксидазою синтез певних оксид агентів, що висупають ініціаторами ендотеліальної дисфункції. В 2007 році H. Gullu et al. Довели зв'язок гіперурикемії з розвитком мікросудинної коронарної недостатності. В дослідженні M. Sicoira та ін. (2002) отримані дані по зв'язок гіперурикемії з

розвитком діастолічної дисфункції лівого шлуночка у хворих з ішемічною дилатаційною кардіоміопатією. D.A. Pascual-Figal et al. (2007) виявили зв'язок гіперурикемії зі значним підвищенням смертності і підвищеним ризиком госпіталізації по причині СН. В 2003 г. Y. Shi et al. показали, що СК є головним ендogenousним сигналом, що характеризує імунну відповідь на клітинне пошкодження [14].

В даний час запропоновано кілька механізмів, за допомогою яких СК бере участь а розвитку кардіоваскулярних порушень. Так, Johnson R.J. і співавтори в серії експериментів на тваринах показали, що помірне підвищення СК може викликати малопомітні гломерулотубулярні пошкодження, які сприяють активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) та підвищенню АТ, і при цьому всі зміни мали зворотній розвиток після зменшення рівня СК [16]. Sanchez-Lozada L.G. підтверджують, що високі значення СК індукують судинне пошкодження, а також викликають конструкцію ниркових артерій за рахунок дисфункції ендотелію [28].

СК і фермент ксантиоксидаза часто виявляються в атеросклеротичних бляшках [21]. Таким чином, гіперурикемія реалізовує свій патологічний вплив на судини задіюючи різні шляхи [26]. Із вперше діагностованої АГ у підлітків гіперурикемія присутня у 90% [42]. Результати досліджень свідчать, що її корекція може попереджувати розвиток серцево-судинних катастроф. В дослідженні LIFE вперше доведено, що у хворих з АГ та гіпертрофією лівого шлуночка медикаментозне зниження рівня СК може попередити виникнення у пацієнтів КВР [29].

В медсестринстві патогенетичні механізми впливу гіперурикемії на серцево-судинну систему остаточно не встановлені. Серед можливих – розвиток ендотеліальної дисфункції [44], посилення адгезії та агрегації тромбоцитів [11], порушення реологічних властивостей крові [30], збільшення рівня запальних маркерів, порушення функції нирок [31]. СК індукує проліферацію гладком'язових клітин судин за рахунок гіперсекреції циклооксигенази, тромбоцитарного фактору росту, моноцитарного хемоатрактантного білка. Вважається, що при АГ можливим механізмом підвищення концентрації СК є

порушення її ниркової екскреції через зменшення канальцевої секреції, яке відбувається через підвищення канальцевої реабсорбції натрію, яке викликає гіперінсулінемія. Інсулін знижує кліренс натрію і СК, сприяючи цим самим розвитку АГ, так і гіперурикемії. Попри це гіперінсулінемія підвищує активність симпатичної нервової системи, котра також сприяє підвищенню концентрації СК в крові. В нещодавньому дослідженні, що тривало 12 років (PIUMA) доведено, що існує тісний зв'язок між сироватковою концентрацією СК та інсулінорезистентністю [20]. Опираючись на ці дані деякі вчені розглядають гіперурикемію при АГ, як маркер інсулінорезистентності [10]. Доведений зв'язок СК з судинними ускладненнями при АГ. Зокрема: підвищення рівня СК на кожні 0,1 ммоль/л збільшує летальність на 22% та ризик інших судинних ускладнень на 27% [6].

Отже, в практиці медсестри-магістра важливо підкреслити той факт, що гіперурикемія являється важливим фактором патогенезу основних етапів кардіоваскулярного континуума- окислювального стресу, ендотеліальної дисфункції, запалення, клубочкової та системної АГ, утворення атеросклеротичних бляшок, і її необхідно враховувати при визначенні кардіоваскулярного ризику.

#### 1.4 Кардіоваскулярні ускладнення та механізми їх розвитку

Порушення метаболізму пуринів пов'язані зі станом вуглеводного й ліпідного обмінів і впливають на кістково-деструктивні зміни з боку артикулярних тканин. Щодо змін зі сторони ліпідного обміну при подагрі найчастіше зустрічаються гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія.

Встановлено, що тип ліпідемії суттєво впливає на форму суглобового синдрому, причому порушення ліпідного обміну значно частіше зустрічаються

у хворих із хронічною формою артриту. Так, якщо гіперліпідемію встановлено у 21 % спостережень інтермітуючого варіанта артриту, то при хронічному — у 86 %. Від типу ліпідемії залежать звуження суглобових щілин, дрібний і великий остеокістоз. Клінічний варіант суглобового синдрому пов'язаний із рівнями в крові ХС, ЛПВЩ і ЛПНЩ. Холестеринемія визначає розвиток звужень суглобової щілини, кісткових тофусів та змін хряща, а тригліцеридемія — кальцифікацію артикулярних тканин. У свою чергу, епіфізарний остеопороз і кісткові узури визначають концентрацію в крові ХС, а відкладання кальцію — рівень ТГ.

Прогнозовані результати отримані в роботі E. Vorona et al., зокрема, у хворих на подагру АГ зустрічалась у 58%, гіпертригліцеридемія у 84,2% , зниження рівня ЗХ ЛПВЩ у 88,1% випадків.

Зв'язок між підвищенням АТ і порушенням ліпідного обміну відомий давно, і вперше адитивний вплив гіперхолестеринемії на тяжкість АГ і величину ризику кардіоваскулярної смерті в популяції було продемонстровано в широкомасштабному проекті MRFIT [3]. Як свідчать дані популяційних досліджень Національного наукового центру «Інститут кардіології ім. акад.М.Д. Стражеска», в Україні АГ виявляють у 29% населення, ГХС — у 44%, гіпертригліцеридемію (ГТГ) — у 23%, підвищення АТ на тлі будь-якого порушення ліпідного обміну — у кожного четвертого жителя. Серед цих порушень АГ і гіперхолестеринемія є у 22% населення, АГ і гіпертригліцеридемія — у 13%, поєднання гіперхолестеринемії та гіпертригліцеридемії на тлі АГ — у кожного дев'ятого. Іншими словами, майже кожний другий в Україні має гіперхолестеринемію, кожний третій — знижений вміст у сироватці крові ХС ЛПВЩ і кожний четвертий — гіпертригліцеридемію [4].

На основі вищенаведених даних про те, що подагра досить часто асоціюється з АГ, можна зробити припущення про те, що порушення ліпідного обміну у хворих тільки з АГ, будуть аналогічними і у випадку її поєднання з подагрою.

Часто в повсякденній медсестринській практиці вивіється те, що більшості пацієнтів з подагрою притаманні як надмірна маса тіла так і ожиріння. Власне підвищена кількість вісцерального жиру, на думку багатьох вчених, і є пусковим механізмом у виникненні АГ, інсулінорезистентності та ліпідних порушень. Інтраабдомінальні адипоцити мають більшу щільність  $\beta$ -адренорецепторів, кортикостероїдних і андрогенних рецепторів і відносно меншу щільність  $\alpha$ 2-адренорецепторів і рецепторів до інсуліну. Інтенсивний ліполіз в інтраабдомінальних адипоцитах призводить до вивільнення великої кількості вільних жирних кислот, котрі поступаючи в печінку утилізуються двома шляхами: активують глюконеогенез, викликаючи цим самим гіперглікемію, або ж використовуються для синтезу ТГ.

**Резюме.** Таким чином подагра є розповсюдженою патологією і вважається найпоширенішим запальним захворюванням суглобів у чоловіків. Проявляється рецидивуючим артритом першого плюсне-фалангового суглобу та підвищенням рівня сечової кислоти в плазмі крові. Доведено, що гіперурикемія є важливим фактором патогенезу основних етапів кардіоваскулярного континуума - окислювального стресу, ендотеліальної дисфункції, запалення та вважається активним компонентом в розвитку АГ, котра в свою чергу відіграє одну з ключових ролей щодо розвитку ХНН. В практиці медсестри-магістра додаткового вивчення потребує питання стану ліпідного обміну, важкості перебігу та вплив на рівень кардіоваскулярного ризику, а також визначення вагомості їх факторів, що зумовлюють підвищення останнього у подагричних хворих.

## Розділ 2

### Матеріали і методи дослідження

#### 2.1 Загальні клініко-лабораторні методи обстеження

Для вивчення встановлених в роботі завдань 68 хворих були обстежені за допомогою стандартних методів: опитування, огляду, пальпації, включаючи клінічну оцінку суглобового статусу, оцінювання антропометричних параметрів: маси тіла, зросту та визначання індексу маси тіла (ІМТ), артралгічний статус визначали за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ, см) та активністю захворювання.

В роботі використана класифікація подагри згідно із наказом МОЗ України від 12.10.2006 р., № 676 .

ІМТ визначали за допомогою формули:  $ІМТ = \text{маса (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$ . Отримані дані в межах 18- 25 свідчили про нормальну масу тіла, результат в межах 26-30 говорив про її надлишок, і лише показник 31 і більше розцінювали як ожиріння.

З лабораторних показників увага приділялась визначенню рівня сечової кислоти, глюкози, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ). Показники ліпідів, ліпопротеїдів вважалися нормальними, якщо загальний ХС < 5,2 ммоль/л, ХС ЛПВЩ > 1,3 ммоль/л, ХС ЛПНЩ < 3,4 ммоль/л, ТГ < 2,3 ммоль/л.

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.Н. Клімова:  $КА = (\text{ЗХС} - \text{ЗХ ЛПВЩ})/\text{ЗХ ЛПВЩ}$ , і вважався в межах норми при  $КА = 3,0-3,5$ .

Визначення артеріального тиску проводилось на правій руці. З інструментальних методів використовувалось рентгенологічне обстеження. Рентгенологічну стадію захворювання визначали згідно сучасної класифікації таким чином :



I стадія – великі кісти (тофуси) у субхондральні кістці та у глибоких шарах, іноді ущільнення м'яких тканин.

II стадія – великі кісти поблизу суглоба та дрібні ерозії суглобових поверхонь, постійне ущільнення навколо суглобових м'яких тканин, іноді з кальцифікатами.

III стадія – великі ерозії не менш ніж на 1/3 суглобової поверхні, остеоліз епіфізу, значне ущільнення м'яких тканин з кальцієвими депозитами.

Функціональна недостатність суглобів оцінювалась за наступними критеріями :

0 - збережена

I - збережена професійна працездатність ;

II - втрачена професійна працездатність;

III – втрачена здатність до самообслуговування.

В дослідження включено пацієнтів з I та II стадіями функціональної недостатності.

При обстеженні пацієнтів до уваги приймались також варіанти перебігу подагри:

Легкий: приступи артрити 1-2 рази на рік, ураження не більше двох суглобів, відсутнє ураження нирок та деструкція суглобів, тофуси відсутні, або одиничні і не переважають 1 см в діаметрі.

Середній тяжкості: 3-5 приступів на рік ,ураження 2- суглобів, помірно виражена кістково-суглобова деструкція, множинні дрібні тофуси, ураження нирок обмежено сечокам'яною хворобою.

Важкий: частота приступів 5 і більше в рік, множинне ураження суглобів, множинні тофуси великих розмірів, виражена нефропатія.

## 2.2 Методика визначення кардіоваскулярного ризику

Під загальним кардіоваскулярним ризиком (КВР) розуміють ступінь вірогідності розвитку серцево-судинних захворювань у хворого внаслідок

підвищення АТ, наявність супутніх серцево-судинних захворювань, ураження органів-мішеней і таких чинників ризику, як вік, тютюнопаління, дисліпідемія тощо. При розрахунку сумарного кардіоваскулярного ризику враховували наявність документованого кардіоваскулярного захворювання, а також індивідуальних чинників ризику маніфестації цих патологічних станів.

Керуючись європейськими рекомендаціями з профілактики серцево-судинних захворювань (2003) для визначення кардіоваскулярного ризику ми використовуємо таблицю SCORE (Systematic Coronary Risk Evolution).

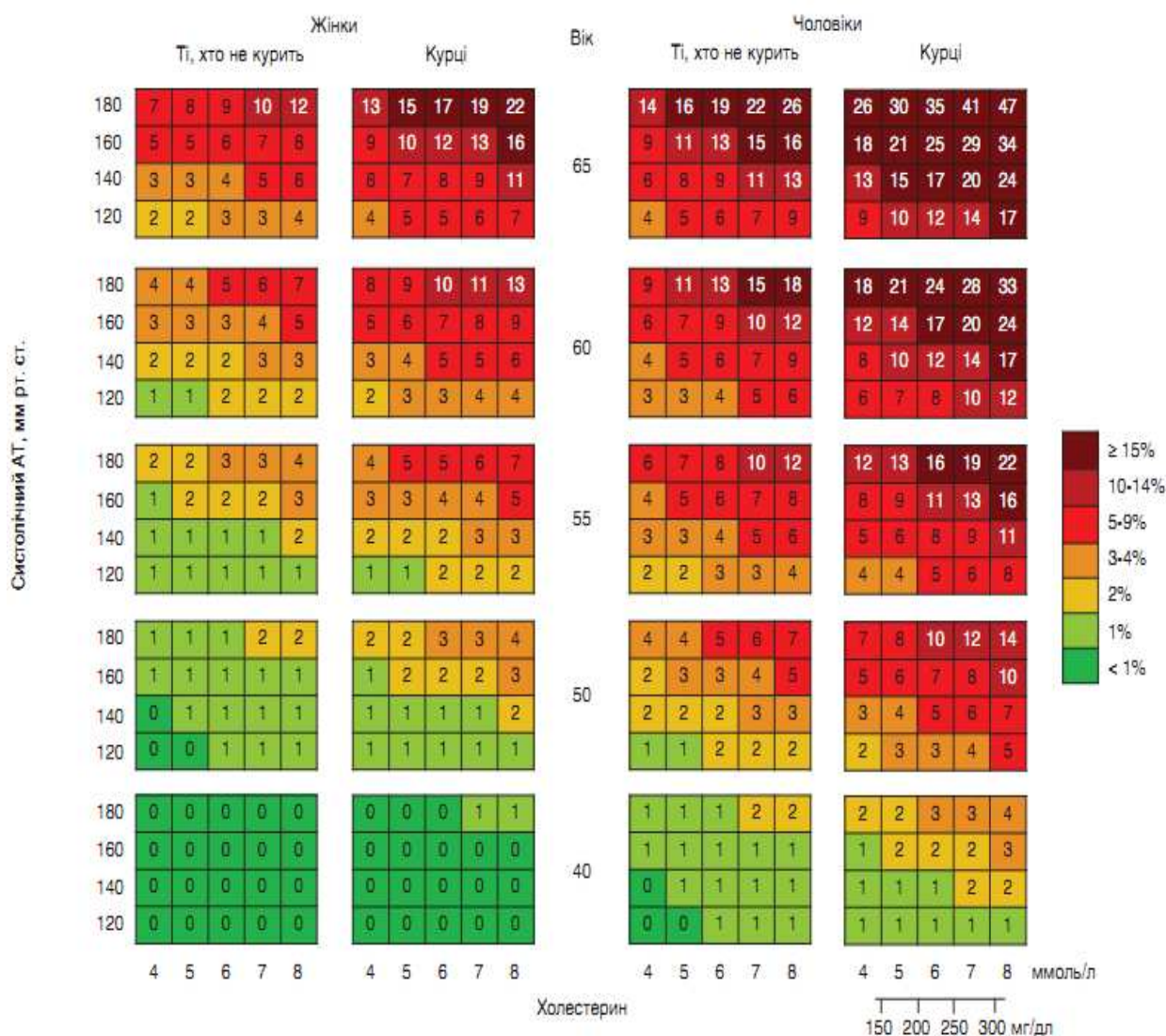


Рисунок. Шкала SCORE для оцінки кардіоваскулярного ризику

Оцінка кардіоваскулярного ризику була визначена таким чином: в першу чергу ми відібрали пацієнтів із встановленими серцево-судинними захворюваннями, ЦД 2-го типу, з дуже високими проявами тільки одного

фактора ризику (загальний ХС > 8 ммоль/л (320 мг/дл); ХС ЛПНЩ > 6 ммоль/л (240 мг/дл); АТ > 180/110 мм.рт.ст.), хронічним захворюванням нирок, та класифікували їх як пацієнтів з високим та дуже високим рівнем кардіоваскулярного ризику.

Для всіх інших пацієнтів ми використовувати таблицю SCORE, відповідно до статі пацієнта, статусу курця, віку, артеріального тиску та рівня загального ХС.

З огляду на дані літератури ми виділяли наступні рівні загального ССР:

1. Дуже високий ризик встановлювали в пацієнтів, що мають:

— документовані серцево-судинні захворювання за даними інвазивного або неінвазивного тестування (наприклад, коронарної ангіографії, ЯМР, реєстрації атеросклеротичної бляшки за даними УЗД загальних сонних артерій), інфаркт міокарда в анамнезі, наявність коронарної ревазуляризації (черезшкірне коронарне втручання, аортокоронарне шунтування) та інші артеріальні ревазуляризації, ішемічний інсульт, захворювання периферичних артерій;

— ЦД 2го типу з наявністю ушкодження органа мішені (наприклад, мікроальбумінурія);

— помірне та тяжке хронічним захворюванням нирок (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>);

— розрахований за допомогою таблиць на 10 років ризик SCORE  $\geq 10$  %.

2. Високий ризик встановлювали в пацієнтів, для яких було характерним:

– значне підвищення тільки одного фактора ризику (загальний ХС > 8 ммоль/л (320 мг/дл); ХС ЛПНЩ > 6 ммоль/л (240 мг/дл); АТ > 180/110 мм рт.ст.), сімейні дисліпідемії, тяжку артеріальну гіпертензію;

— розрахований за допомогою таблиць на 10 років ризик SCORE більше чи дорівнює 5 % та менше 10 % ( $5 \% \leq \text{SCORE} < 10 \%$ ).

3. Помірний ризик встановлювався в пацієнтів, які мали розрахований за допомогою таблиць на 10 років ризик SCORE, що більший чи дорівнює 1 % та менший 5 % ( $1 \% \leq \text{SCORE} < 5 \%$ ).

4. Низький ризик встановлювався в пацієнтів, для яких розрахований на 10 років ризик SCORE становив менше 1 % ( $\text{SCORE} < 1 \%$ ).

## 2.3 Статистична обробка

Всі розрахунки здійснювались на персональному комп'ютері IBM PC/AT за допомогою пакету статистичних програм "SPSS Statistics 17.0". Вираховували середню величину і її стандартну похибку (середнього) ( $M \pm m$ ). Оцінка достовірності проводилась за допомогою критерію Стюдента за показником Р. Різницю показників у групах вважали достовірними при значенні  $p < 0,05$ , тобто у випадках, коли ймовірність відмінностей була більше 95 %.

## Розділ 3

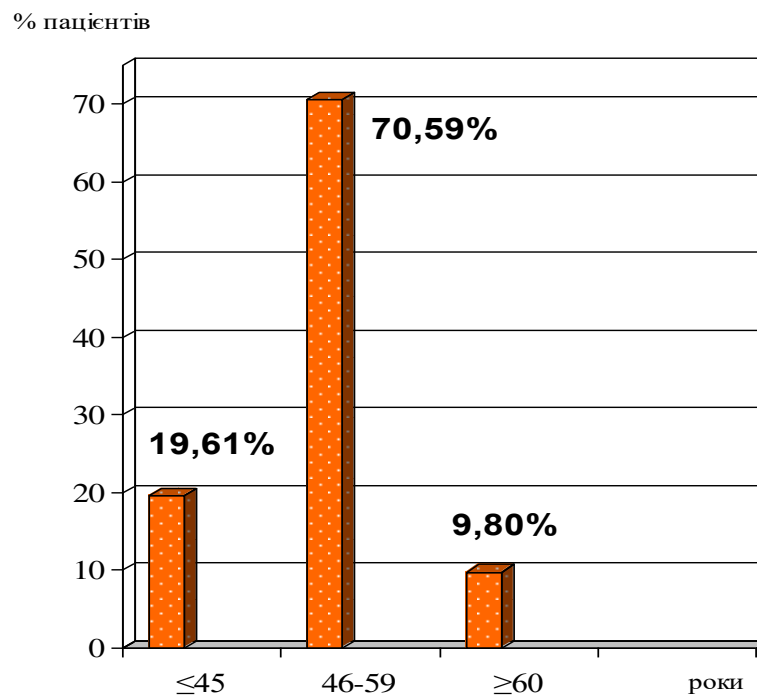
### Оцінка факторів кардіоваскулярного ризику у хворих на подагру

#### 3.1 Клінічна характеристика обстежених хворих

Дана робота базується на результатах обстеження 68 хворих на подагру, які перебували на лікуванні в КЗ ТОР «ТУЛ» з 2021 по 2022 роки.

Всю групу обстежених склали чоловіки (100%) віком від 39 до 72 років. Середній вік обстежених становив  $52,2 \pm 0,65$ . Враховуючи вік, усі хворі були поділені на 3 групи (рис.3.1.1.): до 45 років (середній вік  $41,75 \pm 0,5$ ), 46-59 років (середній вік  $53,74 \pm 0,40$ ) та 60 років і більше (середній вік  $62 \pm 1,15$ ).

Найчисленнішою була група хворих в межах 46-59 років - 48 пацієнти (70,59%), до 45 років - 13 пацієнтів (19,61%) і після 60 років - 7 пацієнтів (9,8%).



Розподіл хворих за віком

Рис.3.1.1. Розподіл хворих за віком

Щодо тривалості захворювання (рис.3.1.2) то 23,53% пацієнтів хворіли в середньому  $4,2 \pm 0,23$  роки (тривалість захворювання 2-5 роки), 43,14% осіб з тривалістю захворювання від 6 до 10 років в середньому хворіли  $8,89 \pm 0,20$  років, а 33,33% хворих з тривалістю захворювання від 11 до 26 років в середньому хворіли  $14,91 \pm 0,63$  роки.

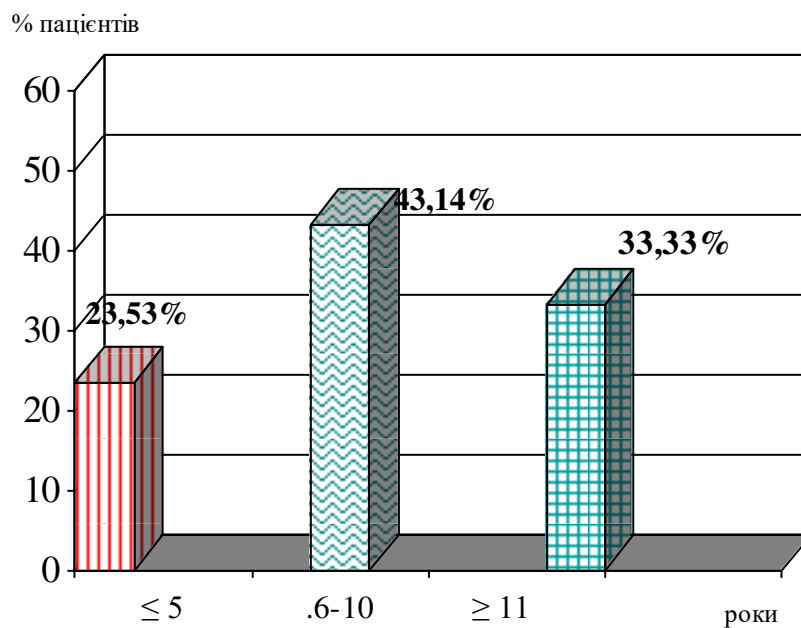


Рис.3.1.2. Розподіл хворих за тривалістю захворювання

Рентгенологічні зміни I ступеня присутні у 15,69% пацієнтів, II ступеня у 66,67% пацієнтів, III ступеня у 17,65% пацієнтів (рис.3.1.3).

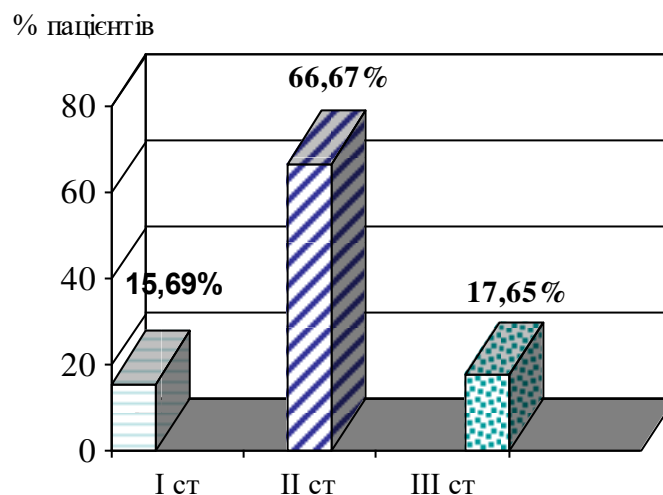
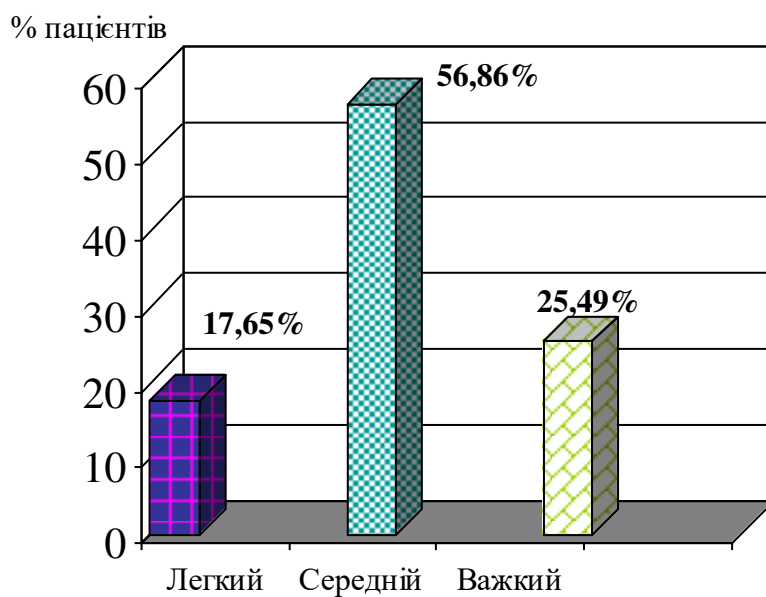


Рис.3.1.3. Розподіл хворих в залежності від рентгенологічної стадії

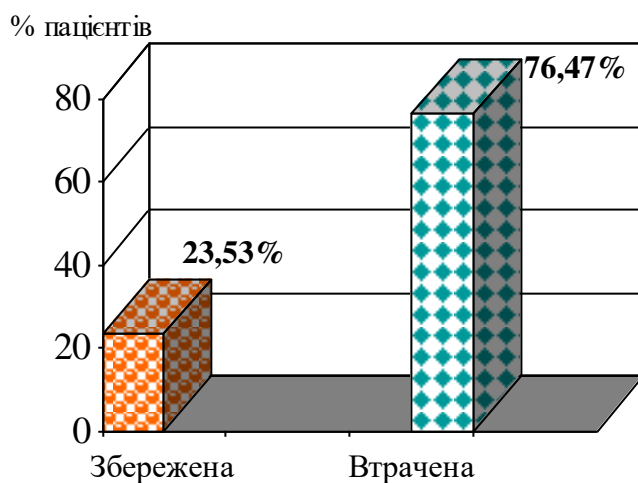
Легкий перебіг захворювання спостерігався у 17,65% пацієнтів, середній у 56,86% пацієнтів, перебіг важкого ступеня у 25,49% хворих (рис.3.1.4).

Рис.3.1.4. Розподіл хворих в залежності від перебігу захворювання



Працездатність збережена у 23,53%, а втрачена у 76,47% пацієнтів (рис.3.1.5).

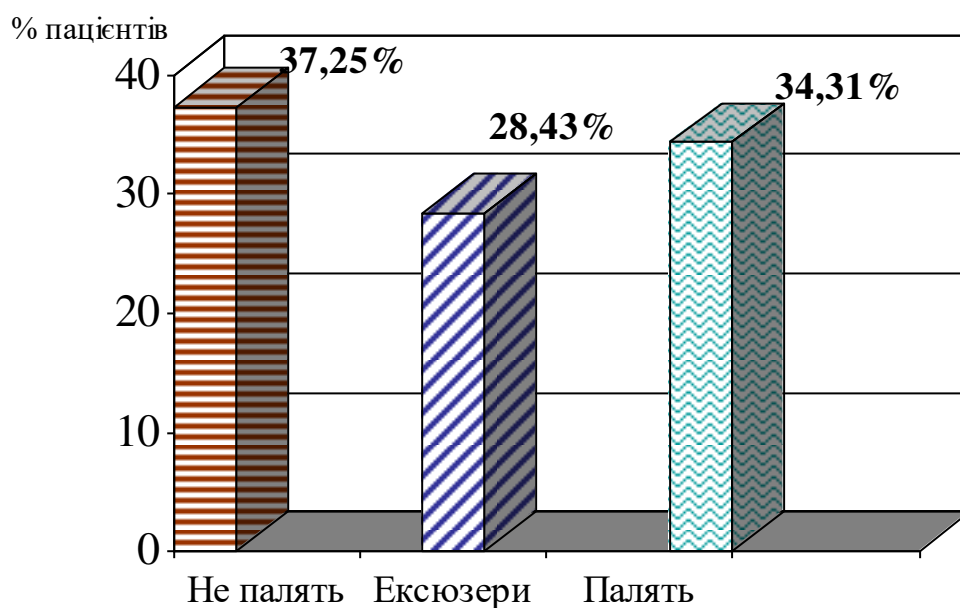
Рис. 3.1.5. Розподіл хворих за функціональною недостатністю суглобів



ІМТ знаходився в межах норми з середнім значенням  $23,00 \pm 1,0$  у 2 пацієнтів, надлишок маси тіла з середнім значенням  $28,70 \pm 0,24$  виявлено у 26 пацієнтів і ожиріння з середнім значенням ІМТ  $33,93 \pm 0,32$  виявлено у 40 пацієнтів.

Щодо паління (рис.3.1.5), то розподіл хворих відбувся наступним чином: не палять 37,25% пацієнтів, ексюзери 28,43% і, палили та продовжують палити 34,31% хворих.

Рис 3.1.6. Розподіл хворих щодо статусу курця





Тофусна подагра виявлена у 30 пацієнтів, відповідно тофусів не знайдено у 38 хворих. Щодо ураження суглобів то середнє значення уражених становило  $12,09 \pm 0,50$ .

Щодо візуальної аналогової шкали болю (табл. 3.1.1), то нами отримані результати, що підтверджують той факт, що із збільшенням віку, тривалості захворювання достовірно ( $p \leq 0,05$ ) збільшується рівень больових відчуттів у пацієнтів.

Таблиця 3.1.1.

	Вік			Тривалість захворювання			ІМТ			Паління			АТ	
	≤45	46-59	≥60	≤5	≥11	6-10	Норма	Надлишок	Ожиріння	Не палить	Ексюзер	Палить	Норма	Підвищений
ВАШ	59,75 ±1,60	60,56 ±1,14	64,50 ±2,93	59,37 ±1,84	65,15 ±1,41	58,18 ±1,36	57,50± 2,50	60,59± 1,41	60,98± 1,21	59,08± 1,40	61,38 ±1,98	62,14 ±1,44	55,33 ±2,82	61,72 ± 0,92
P	≥0,05		≥0,05	≤0,05		≤0,05	≥0,05		≥0,05	≥0,05		≥0,05	≤0,05	

Щодо ІМТ то при надлишковій масі тіла та ожирінні спостерігається однаковий рівень больових відчуттів, більший при цьому ніж при нормальній масі тіла. Аналогічна ситуація і при аналізі паління, при якій найнижчий рівень больових відчуттів зареєстрований у тих, хто не палить і зростає у ексюзерів та курців. Найнижчий рівень болю в цілому зареєстрований в пацієнтів з нормальним рівнем артеріального тиску. При підвищенні останнього достовірно збільшується рівень больових відчуттів.

При аналізі больових відчуттів по відношенню до змін лабораторних показників виявив наступне (табл. 3.1.2):

Таблиця 3.1.2.

	Дисліпідемія		СРП		Сечова кислота		Глюкоза	
	Немає	Є	Норма	Підвищений	Норма	Підвищена	Норма	Підвищена
ВАШ	56,67 ±1,67	60,91± 0,94	53,67± 1,24	61,02± 1,67	53,68± 1,31	64,87± 2,34	58,34± 1,23	61,28± 0,68
P	≥0,05		≤0,05		≤0,05		≥0,05	

Достовірне збільшення болю ( $p \leq 0,05$ ), майже в 1,20 рази, відбувається при підвищенні показників СРП та сечової кислоти. Також з появою дисліпідемії та гіперглікемії відбувається загострення больових відчуттів.

Таким чином, достовірне ( $p \leq 0,05$ ) збільшення болю у пацієнтів з подагрою спостерігається у випадку збільшення тривалості захворювання, підвищення артеріального тиску, рівня СРП та сечової кислоти.

### 3.2 Стан ліпідного обміну у хворих на подагру

Для реалізації мети ми проаналізували вплив тривалості захворювання, віку, перебігу, рентгенологічної стадії, функціональної недостатності, ІМТ, паління, наявності тофусів, рівня глікемії, нефролітазу на ліпідний спектр крові (табл. 3.2.1.)

Таблиця 3.2.1.

#### Оцінка ліпідного спектру крові

Показники	Характеристика		Холестерин (ммоль/л)	ЛПВЩ (ммоль/л)	ЛПНЩ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	Коефіцієнт атерогенності	Сечова кислота (ммоль/л)
Тривалість захворювання,	≤5	P <sub>1</sub>	5,65±0,20	1,34±0,82	3,71±0,16	3,29±0,18	3,38±0,29*	0,55±0,02

роки	6-10	P <sub>2</sub>	6,22±0,21	1,22±0,53	3,85±0,12	4,0±0,32	4,49±0,35	0,58±0,02
	≥11	P <sub>3</sub>	6,55±0,28 ***	1,18±0,60	4,14±0,17	3,83±0,18 ***	5,14±0,61 ***	0,62±0,02 ***
Вік, роки	≤45	P <sub>1</sub>	5,66±0,20 *	1,27±0,10	3,60±0,14 *	3,23±0,15	3,79±0,41	0,56±0,03
	46-59	P <sub>2</sub>	6,43±0,18	1,22±0,42	4,0±0,97	3,89±0,21	4,75±0,35	0,60±0,01 **
	≥60	P <sub>3</sub>	5,59±0,40	1,25±0,08	3,90±0,43	0,08±0,30 ***	3,58±0,62	0,68±0,04 ***
Перебіг	Легкий	P <sub>1</sub>	5,95±0,31	1,45±0,99 *	3,82±0,19	3,56±0,4	3,20±0,32 *	0,48±0,02
	Середній	P <sub>2</sub>	6,09±0,18	1,22±0,44	3,88±0,13	3,83±0,23	4,49±0,29	0,58±0,01 **
	Важкий	P <sub>3</sub>	6,61±0,32	1,12±0,06 ***	4,05±0,13	3,80±0,22	5,21±0,78 ***	0,62±0,03 ***
Рентгено логічна стадія	I	P <sub>1</sub>	5,90±0,29	1,36±0,11	3,80±0,21	3,30±0,13	3,54±0,45	0,45±0,02
	II	P <sub>2</sub>	6,30±0,19	1,25±0,42	3,84±0,11	3,99±0,22	4,52±0,36	0,58±0,01 **
	III	P <sub>3</sub>	6,07±0,25	1,07±0,61 ***	4,27±0,14	3,40±0,20	4,97±0,57	0,62±0,03 ***
ФНС, ступінь	I	P <sub>1</sub>	6,01±0,27	1,37±0,80 *	3,70±0,16	3,50±0,30	3,54±0,33	0,52±0,02
	II	P <sub>2</sub>	6,25±0,16	1,19±0,39	3,98±0,09	3,86±0,18	4,72±0,33	0,64±0,01 ***
ІМТ (кг/ м <sup>2</sup> )	Норма	P <sub>1</sub>	5,28±1,0	1,42±0,30	3,48±0,33	3,97±1,15	1,35±0,15 *	0,38±0,01
	Надлишок	P <sub>2</sub>	5,91±0,19	1,27±0,65	3,87±0,12	3,50±0,19	4,06±0,31	0,58±0,02 **
	Ожиріння	P <sub>3</sub>	6,37±0,19	1,21±0,04	3,95±0,12	3,92±0,22	4,74±0,38	0,67±0,01 ***

Куріння	Не палить	P <sub>1</sub>	6,12±0,23	1,29±0,06 *	3,69±0,12 *	4,16±0,24 *	4,10±0,47	0,55±0,02
	Ексюзер	P <sub>2</sub>	6,18±0,19	1,13±0,05	4,12±0,17	3,44±0,17	4,53±0,32	0,58±0,02
	Палить	P <sub>3</sub>	6,29±0,29	1,25±0,07	3,98±0,15	3,66±0,40	4,76±0,54	0,64±0,02 ***
Тофуси	Присутні	P <sub>1</sub>	6,27±0,24	1,18±0,05	4,03±0,12	3,81±0,28	4,96±0,43	0,54±0,01
	Відсутні	P <sub>2</sub>	6,14±0,17	1,28±0,05	3,82±0,12	3,77±0,18	4,02±0,34	0,57±0,02
Рівень ГЛЮКОЗИ, ммоль/л	Норма	P <sub>1</sub>	6,13±0,16	1,25±0,04	3,83±0,09	3,62±0,12	4,32±0,33	0,55±0,01
	Підвищена	P <sub>2</sub>	6,35±0,31	1,20±0,06	4,10±0,19	4,18±0,45	4,74±0,47	0,59±0,02
Нефролітаз	Є	P <sub>1</sub>	6,50±0,30	1,25±0,07	3,89±0,17	4,14±0,36	5,07±0,61	0,56±0,01
	Немає	P <sub>2</sub>	6,04±0,15	1,23±0,04	3,92±0,09	3,59±0,15	4,12±0,25	0,57±0,01

Примітка:

\* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) між P<sub>1</sub> і P<sub>2</sub>

\*\* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) між P<sub>2</sub> і P<sub>3</sub>

\*\*\* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) між P<sub>1</sub> і P<sub>3</sub>

Одним із факторів, що визначають рівень кардіоваскулярного ризику є холестерин. Останній із збільшенням тривалості захворювання також аналогічно зростає, зокрема достовірно ( $p \leq 0,05$ ) збільшився в 1,2 рази. Така ж ситуація і при переході захворювання з легкого в середній і в важкий перебіг, в цьому випадку рівень холестерину достовірно ( $p \leq 0,05$ ) зріс в 1,1 рази. Щодо віку хворих то найвищий рівень холестерину зафіксований в категорії 46-59 років, незначно вищий від категорії хворих до 45 років і після 66 років. Відносно рентгенологічних змін при подагрі, то найвищий рівень холестерину

притаманний II рентгенологічній стадії, дещо нижчий при III і найнижчий при I стадії. Щодо функціональної недостатності суглобів, то при умові втрати професійної дієздатності рівень холестерину незначно вищий за такий при збереженій. Єдиний випадок не підвищеного рівню холестерину з усієї категорії хворих зустрічався при нормальній масі тіла. У випадку ожиріння, по відношенню до надлишкової ваги тіла, він хоча і достовірно ( $p \leq 0,05$ ), однак незначно збільшився. Найнижчий рівень холестерину був виявлений у тих хто не палить і ніколи не палив, дещо вищий показник зустрічався у тих, що не палять, однак палили в минулому, і найвищий рівень холестерину зафіксований у тих хто палить на даний час. У випадку тофусної подагри холестерин незначно вищий ніж у випадку безтофусної. Така ж динаміка спостерігається і у випадку гіперглікемії в порівнянні з нормальним рівнем глюкози. Щодо нефролітіазу, то у випадку його наявності рівень холестерину незначно перевищує такий при його відсутності.

Щодо ліпопротеїдів високої щільності, то це єдиний показник ліпідограми, що не вийшов за межі норми, однак рівні якого все-таки змінювались за різних умов. Зокрема, при зміні тривалості захворювання на протязі 11 років цей показник зменшився достовірно в 1,14 рази. Зі зміною перебігу захворювання від легкого до важкого ступеня ЛПВЩ достовірно ( $p \leq 0,05$ ) зменшились в 1,30 рази, зі зміною рентгенологічної стадії з I, на II і відповідно на III, даний показник достовірно ( $p \leq 0,05$ ) зменшився загалом в 1,33 рази. Щодо вікової категорії, то найнижчий показник зафіксований в групі людей 45-59 років, що практично не відрізняється від результатів двох інших груп. За умови втрати професійної дієздатності ЛПВЩ достовірно ( $p \leq 0,05$ ) зменшились в 1,15% від таких же за умови її збереження. Щодо ІМТ то істотне зниження ЛПВЩ спостерігалось між пацієнтами з нормальною вагою та надлишковою, зокрема в 1,12 рази, а от в випадку ожиріння цей показник залишився на тому ж рівні. Суперечливі, однак достовірні ( $p \leq 0,05$ ) дані отримано при аналізі паління, найнижчий показник отримано не в очікуваній групі тих що палять, а в групі тих що не палять, однак палили в минулому (ексюзери), що в свою чергу може говорити про негативний вплив паління

навіть через певний час після того як його припинити. Показник ЛПВЩ у групі курців в порівнянні з тими, що не палять практично не зменшився. З появою тофусів також паралельно знизився рівень даних ліпопротеїдів. Незначно впливає рівень глюкози крові на даний показник, зокрема він майже не змінився в порівнянні з нормальним рівнем та гіперглікемією. Ще менша залежність виявляється у випадку нефролітазу, де показники практично тотожні.

При аналізі ЛПНЩ нормальних значень даного показника не виявлено, тобто за різних умов він перевищував норму в більшій чи меншій мірі. Так, зі збільшенням тривалості захворювання у ЛПНЩ виявлена тенденція до зростання. Щодо значення останнього в різних вікових групах, то найвищий показник, як і в випадку холестерину, визначався в категорії хворих від 46 до 59 років, з незначним достовірним ( $p \leq 0,05$ ) збільшенням відносно інших вікових груп. Щодо перебігу, то і як в попередніх випадках цей не став виключенням, і з погіршенням перебігу захворювання відповідно збільшувався. Щодо динаміки ЛПНЩ по відношенню до рентгенологічних змін, то зі зміною рентгенологічної картини змінювався і даний показник, він зріс в 1,12 разів по відношенню показників з I та III рентгенологічними стадіями. Оцінюючи функціональну недостатність суглобів, то істотних змін ЛПНЩ не спостерігалось, характерне в даному випадку незначне зростання досліджуваного показника. Щодо ІМТ, то в цьому випадку більш істотне збільшення рівня ЛПНЩ відмічалось між пацієнтами з нормальною масою тіла і надлишковою, а менш істотне між останніми та пацієнтами з ожирінням. Ситуація з палінням в даному випадку аналогічна до такої ж як ЛПВЩ, найвищий показник зафіксовано в групі ексюзерів, більший достовірно ( $p \leq 0,05$ ) в 1,12 рази від тих, що не палять і в 1,04 рази від курців. Поява тофусів та нефролітазу, гіперглікемії практично не викликали змін даного показника.

На рахунок тригліцеридів, то встановлено, що гіпертригліцеридемія притаманна усім хворим. Аналізуючи її, ми встановили, що зростання даного показника, як і в випадку холестерину, ЛПВЩ та ЛПНЩ, має місце при втраті професійної працездатності, при появі тофусів, при гіперглікемії, та з появою

нефролітіазу в середньому в 1,15 рази. Відмінні дані отримано по тривалості захворювання та віку пацієнтів. Якщо попередні показники зростали з збільшенням тривалості захворювання, то у випадку тригліцеридів найвищий показник зафіксовано при тривалості 6-10 років, і навпаки, в попередніх випадках найвищий рівень холестерину, ЛПВЩ та ЛПНЩ виявлявся в категорії хворих 46-59 років, а в даному навпаки, з збільшенням віку хворих збільшувались і тригліцеридемія, яка зросла достовірно ( $p \leq 0,05$ ) в 1,26 рази. Відрізняються також результати по перебігу захворювання і рентгенологічних змінах. Зокрема, в попередніх даних із погіршенням рентгенологічної картини та перебігу, відповідно, паралельно зростали і відповідні показники, а в випадку з тригліцеридами найвищий рівень тригліцеридемії зафіксовано при перебігу середньої тяжкості з II рентгенологічною стадією. Відмінні значення отримані також і при аналізі ІМТ, якщо в попередніх випадках показники зростали паралельно з ІМТ, то в даному надлишкова вага характеризувалась найнижчим рівнем тригліцеридів, а найвищий їх рівень виявлено при ожирінні, збільшившись при цьому в 1,12 рази. І щодо куріння, то на противагу ЛПВЩ та ЛПНЩ найвище значення котрих встановлено в ексюзерів, в даному випадку в цієї групи хворих показник найнижчий і зростає достовірно ( $p \leq 0,05$ ) в 1,06% у тих хто палить.

Аналізуючи отримані дані по коефіцієнту атерогенності ми дійшли висновку, що цей показник має нормальні значення лише у пацієнтів з нормальною масою тіла, а в інших випадках перевищує норму. До прикладу, збільшення тривалості захворювання, як і погіршення перебігу хвороби супроводжується достовірним ( $p \leq 0,05$ ) збільшенням КА, в першому випадку в 1,52 рази, в другому відповідно в 1,63 рази. Найвищий показник КА зафіксований як і при холестерині, ЛПВЩ і ЛПНЩ в групі хворих 46-59 років, перевищуючи при цьому в 1,25 рази пацієнтів до 45 років і в 1,33 рази хворих віком від 60 років. З втратою професійної працездатності КА зростає в 1,33 рази, зі зміною рентгенологічних стадій в 1,40 разів. Щодо пацієнтів з ожирінням та надлишковою вагою тіла, то в цьому випадку КА достовірно ( $p \leq 0,05$ ) збільшився лише в 1,17 разів. Динаміка КА при палінні аналогічна такій

же, як і при гіперхолестеринемії - найвищі показники у курців і найнижчі відповідно у тих хто не палить. Поява тофусів супроводжується зростанням КА в 1,23 рази, гіперглікемії в 1,10 рази і нефролітазу в 1,23 рази.

Щодо аналізу рівня сечової кислоти, то отримані результати підтвердили те, що у всіх випадках присутня гіперурикемія, виключенням став нормальний рівень сечової кислоти виявлений лише за умови нормальної маси тіла. Збільшення віку пацієнтів, тривалості захворювання, зміна перебігу, рентгенологічних стадій та функціональної недостатності поряд із збільшенням індексу маси тіла та палінням супроводжувались достовірним ( $p \leq 0,05$ ), ще більш істотним зростанням рівня сечової кислоти. Незначно впливали на динаміку останньої поява тофусів, збільшення рівня глюкози в крові та нефролітаз.

На основі вищенаведеного можна припустити, що перебіг подагри поєднується з підвищенням рівня холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеридів та КА, котрі в свою чергу зростають в своїх значеннях достовірно з погіршенням перебігу захворювання.

### 3.3 Кардіоваскулярний ризик та фактори що його визначають у подагричних хворих.

Низький КВР виявлено у 2 пацієнтів, помірний КВР з середнім значенням  $2,26 \pm 0,19$  у 25 пацієнтів, високий КВР з середнім значенням  $6,06 \pm 0,21$  у 22 пацієнтів та дуже високий з середнім значенням  $14,17 \pm 0,91$  у 19 пацієнтів.

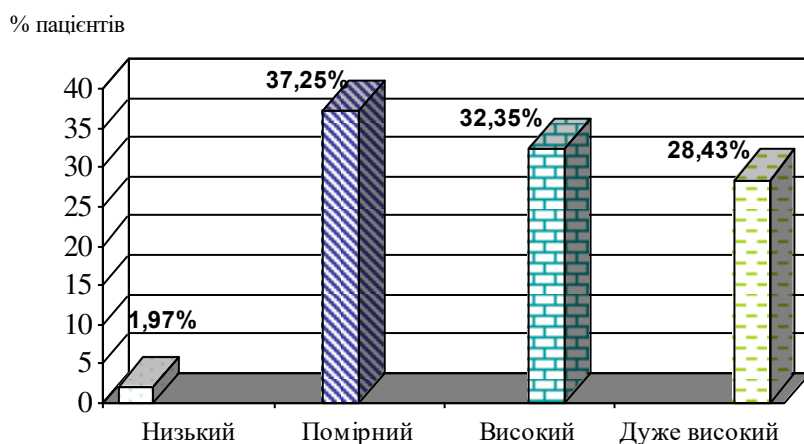


Рис.3.3.1. Розподіл КВР у хворих на подагру



Щоб оцінити перебіг подагри у пацієнтів ми проаналізували його в залежності від тривалості захворювання, віку пацієнтів та ІМТ (табл.3.3.1).

Таблиця 3.3.1.

**Перебіг захворювання залежно від тривалості недуги,  
ІМТ і віку [M±m (N)]**

Показники		Перебіг		
		Легкий	Середньої тяжкості	Тяжкий
Тривалість захворювання, роки	• ≤5	3,83±0,34 (7)	4,58±0,29 (7)	—
	• 6-10	8,17±0,40 (5)	8,83±0,26 (20)	9,63±0,38 (7) ***
	• ≥11	—	13,75±0,97 (10)	15,94±0,77 (12)
	Загальна тривалість захворювання	5,28±0,56 *	9,31±0,52 **	14,00±0,80 ***

Примітка:

\* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) між перебігом легкого та середнього ступеня тяжкості

\*\* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) між перебігом середнього та важкого ступеня тяжкості

\*\*\* - різниця достовірна ( $p \leq 0,05$ ) між перебігом легкого та важкого ступеня тяжкості

Встановлено, що з збільшенням тривалості захворювання погіршується відповідно і його перебіг. Зокрема при тривалості захворювання до 5 років спостерігалось рівномірне розподілення хворих між легким та перебігом

середньої тяжкості, і в свою чергу не знайшлось хворих з тяжким перебігом, це свідчить за те, що при тривалості захворювання до 5 років перебіг його відносно сприятливий. При тривалості захворювання від 6 до 10 років (32 пацієнти) з погіршенням перебігу захворювання збільшувалась відповідно і її тривалість. Найбільша кількість хворих (37) зафіксована при середній тяжкості захворювання. Щодо тривалості захворювання більше 11 років (22 пацієнти), то легкий перебіг захворювання в даній когорті не спостерігався, а в однаковій мірі був виявлений середньої тяжкості та тяжкий.

Таким чином, можна зробити висновок, що з збільшенням віку пацієнта та тривалості захворювання, відповідно погіршується і перебіг подагри.

Згідно до поставлених перед нами завдань, ми провели ретельний аналіз клінічних симптомів та факту паління у хворих з різним КВР (табл.3.3.2).

Таблиця 3.3.2

**Характеристика кардіоваскулярного ризику (%)**

Показники		Помірний N=25	Високий N=22	Дуже високий N=19	Загальна кількість хворих
Перебіг	легкий	28.9%	15.2%	3.4%	17.6%
	помірний	57.9%	57.6%	55.2%	56.9%
	важкий	13.2%	27.3%	41.4%	25.5%
Рентгенологічна стадія	I	26.3%	9.1%	6.9%	15.7%
	II	71.1%	60.6%	69.0%	66.7%
	III	2.6%	30.3%	24.1%	17.6%
ФНС, ступінь	I	34.2%	18.2%	10.3%	23.5%
	II	65.8%	81.8%	89.7%	76.5%

Паління	не палить	47.4%	48.5%	10.3%	37.3%
	ексюзер	23.7%	30.3%	34.5%	28.4%
	палить	28.9%	21.2%	55.2%	34.3%
Тофуси	немає	78.9%	51.5%	27.6%	54.9%
	є	21.1%	48.5%	72.4%	45.1%
Нефролітіаз	немає	73.7%	69.7%	48.3%	65.7%
	є	26.3%	30.3%	51.7%	34.3%
Дисліпідемія	немає	5.3%	0	0	2.9%
	є	94.7%	100%	100%	97.1%

Отримані дані на рахунок перебігу виявились наступними – найбільшій кількості хворих з легким перебігом притаманний помірний кардіоваскулярний ризик, котрий в 2,2% перевищує високий і в 11% дуже високий. Щодо помірного перебігу, то в цьому випадку розподіл хворих відбувався більш рівномірним шляхом, найбільша їх кількість знову ж таки з помірним кардіоваскулярним ризиком, в 1,16 разів менша кількість з високим і 1,38 разів менша з дуже високим. Щодо важкого перебігу, то найбільша кількість хворих характеризуються дуже високим кардіоваскулярним ризиком, в 1,33 разів менша кількість з високим і в 2,4 разів з помірним. Стосовно рентгенологічних стадій то як і в попередньому випадку найбільша кількість хворих 26,3% припадає на помірний ризик при I рентгенологічній стадії, зберігається ця тенденція і при II рентгенологічній стадії, а от III характеризується концентрацією найбільшої кількості хворих (30,3%) в групі високого кардіоваскулярного ризику. Якщо брати до уваги функціональну недостатність суглобів, то найбільша кількість із них припадає на помірний

кардіоваскулярний ризик (34,2%), що в 2,17 рази перевищує високий і в 4,33 рази дуже високий кардіоваскулярний ризику. При II стадії функціональної недостатності суглобів найбільш чисельній групі (81,8%) притаманний високий кардіоваскулярний ризик, що лише в 1,08% перевищує високий і в 1,04% дуже високий кардіоваскулярний ризик. Аналіз факту паління (рис.3.3.2), зокрема показника, що використовується для визначення кардіоваскулярного ризику, призвів до наступних результатів – найбільша кількість тих, що не палять (47,4%) характеризуються помірним кардіоваскулярним ризиком, з відповідним зменшенням в 1,13 рази хворих з високим і в 6 разів з дуже високим кардіоваскулярним ризиком. Серед ексюзерів спостерігається рівномірне розподілення хворих як з високим, так і з дуже високим ризиком (1:1), а у тих, що палять у домінуючій кількості хворих (55,2%) виявили дуже високий кардіоваскулярний ризик.

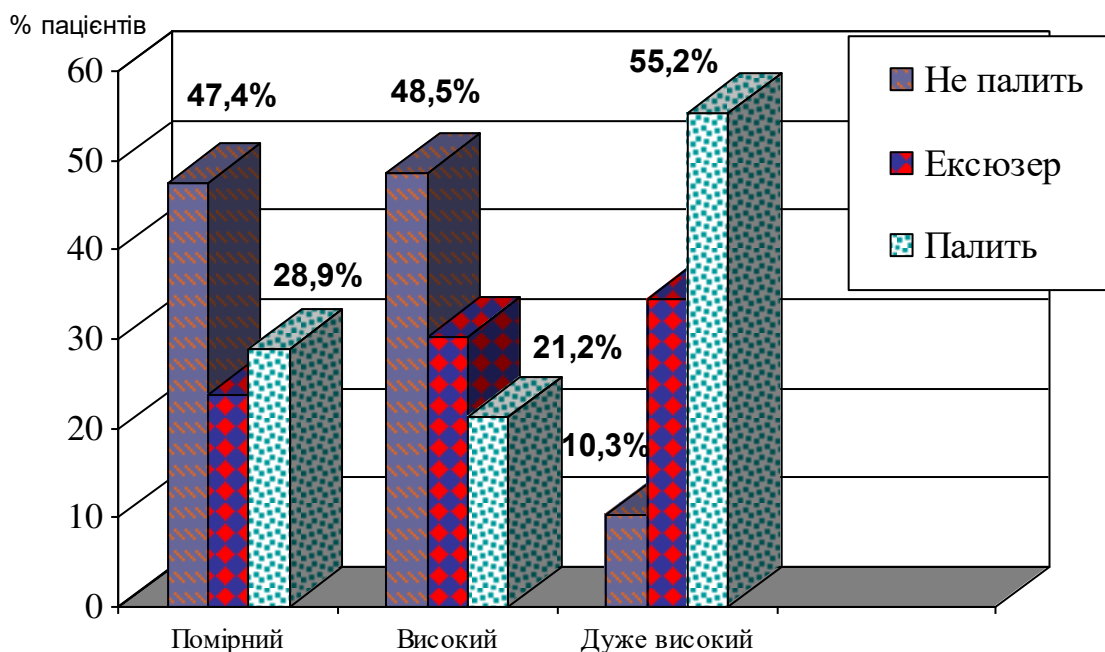
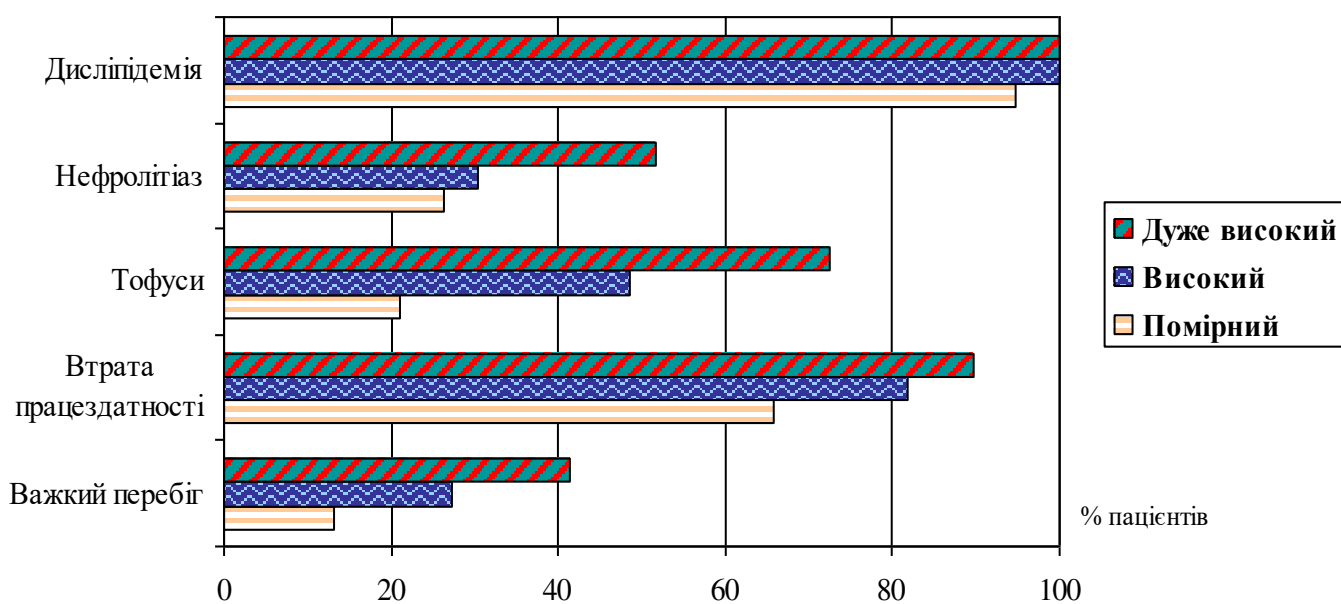


Рис.3.3.2 Розподіл пацієнтів по факту паління

У випадку безтофусної подагри найбільший відсоток людей (78,9%) припадає на помірний кардіоваскулярний ризик, з наступним зменшенням їх кількості в інших групах ризику, в той час як у випадку тофусної подагри

(рис.3.3.3) в групах високого і дуже високого кардіоваскулярного ризику відбувається збільшення кількості хворих по відношенню до помірному (21,1%) на 2% та 2,63% відповідно. При відсутності нефролітіазу починаючи з помірному ризику (73,7%), де кількість хворих найбільша, поступово зменшується відсоток хворих в високому (69,7%) та дуже високому ризику (48,3%), при умові наявності нефролітіазу починаючи з помірному (26,3%) цей відсоток тільки зростає - 30,3 % при високому та 51,7% при дуже високому. На рахунок дисліпідемії, то в випадку її наявності, у 94,7% виявлений помірний кардіоваскулярний ризик, а у 100% хворих високий та дуже високий кардіоваскулярний ризик.

Рис.3.3.3 КВР за різних умов



На основі вищенаведеного можна стверджувати те, що лише у випадку тяжкого перебігу подагри, втрати професійної дієздатності, наявності тофусів, дисліпідемії та нефролітіазу також збільшується ризик кардіоваскулярних порушень.

З метою реалізації завдань ми провели оцінку кожного вагомого показника, що має відношення до КВР в групах хворих з його помірним, високим і дуже високим значенням (Табл.3.3.3).

Таблиця 3.3.3

**Оцінка кардіоваскулярного ризику (%)**

Показник	Помірний (N=25)	Високий (N=22)	Дуже високий (N=19)
Вік, роки	47,58±0,96 *	54,48±0,78	56,38±0,93 **
Тривалість захворювання, роки	8,58±0,87	10,03±0,73	11,34±0,74 **
ІМТ (кг/ м <sup>2</sup> )	30,68±0,52	32,06±0,53	33,52±0,79 **
Глюкоза, ммоль/л	4,94±0,17	5,63±0,42	5,32±0,21
Систолічний АТ	155,26±2,64 *	163,18±2,24	167,59±2,92 **
Сечова кислота, ммоль/л	0,56±0,02 *	0,62±0,02	0,69±0,01 **
Холестерин, ммоль/л	5,77±0,13	6,19±0,21	6,84±0,37 **
ЛПВЩ, ммоль/л	1,34±0,07	1,17±0,05	1,16±0,06
ЛПНЩ, ммоль/л	3,55±0,10 *	4,02±0,13	4,27±0,20 **
тригліцериди, ммоль/л	3,55±0,16	3,63±0,25	4,28±0,43 **
Коефіцієнт атерогенності	3,41±0,24 *	4,52±0,34	5,95±0,72 **

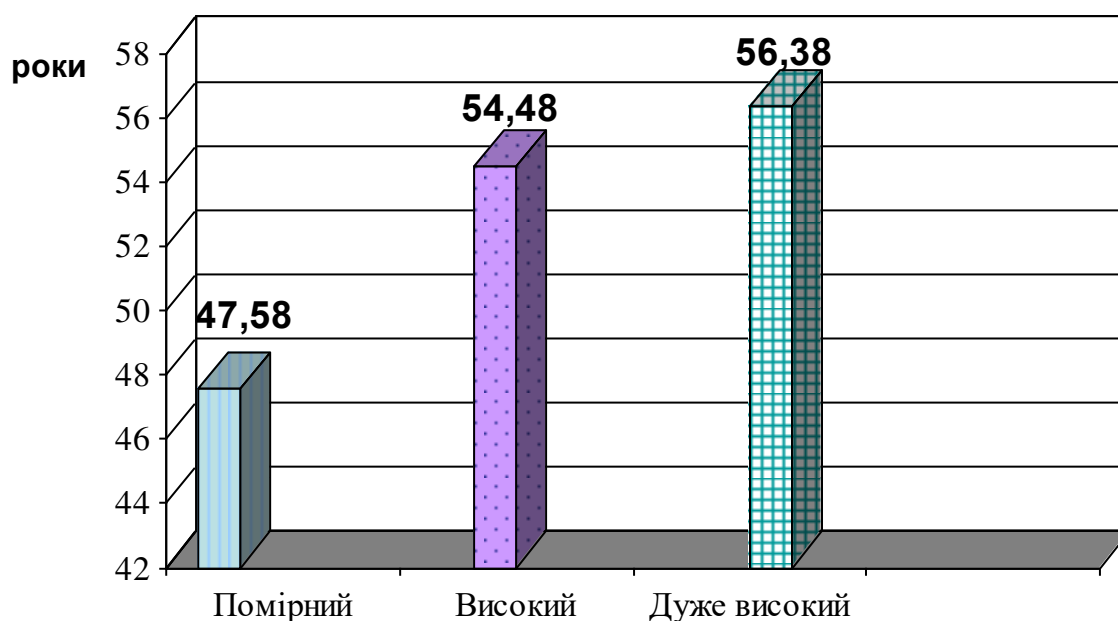
Примітка:

\* - різниця достовірна між помірним і високим кардіоваскулярним ризиком

\*\* - різниця достовірна між помірним і дуже високим кардіоваскулярним ризиком

Аналізуючи вищенаведені дані, можна підтвердити той факт, що із збільшенням віку пацієнтів підвищується кардіоваскулярний ризик (рис.3.3.4), при цьому в групі хворих до 45 років виявлений низький кардіоваскулярний ризик, а серед пацієнтів віком 46 і більше виявляються помірний, високий і дуже високий ризику.

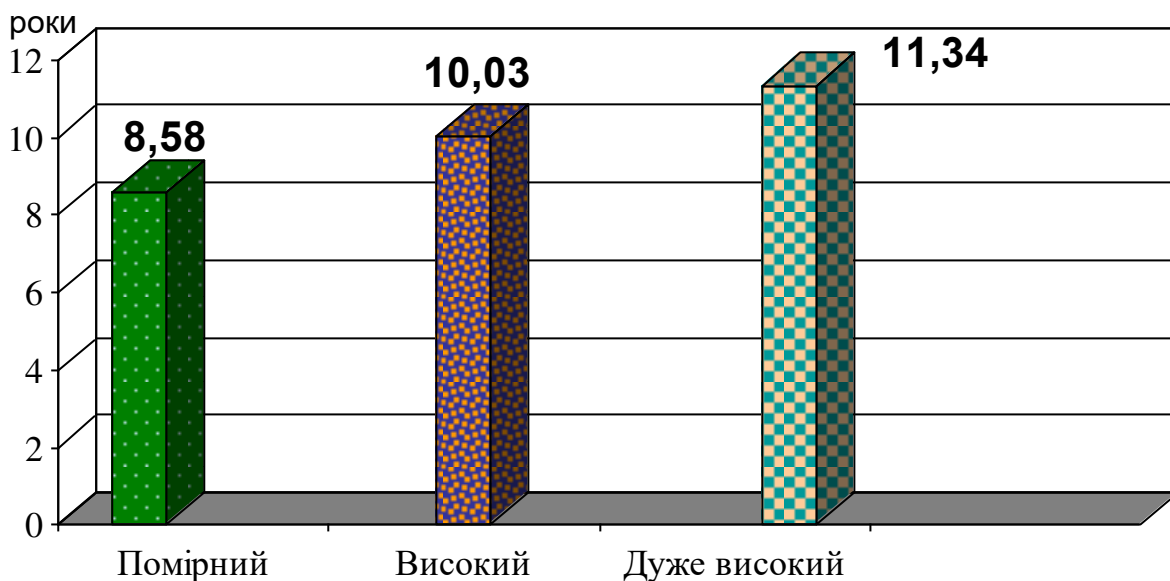
Рис.3.3.4 Залежність КВР від віку пацієнтів



Аналізуючи дані ІМТ виявити будь-яку залежність котра б стосувалась прогресування кардіоваскулярного ризику не вдалося, однак можемо констатувати факт, що усім рівням ризику притаманні надлишкова маса тіла, та ожиріння. Щодо рівня глюкози, то при низькому, помірному і дуже високому кардіоваскулярних ризиках рівень останньої не перевищує норму, при високому констатована незначна гіперглікемія. Це в свою чергу теж свідчить за те, що глюкоза не є фактором, що визначає рівень кардіоваскулярного ризику.

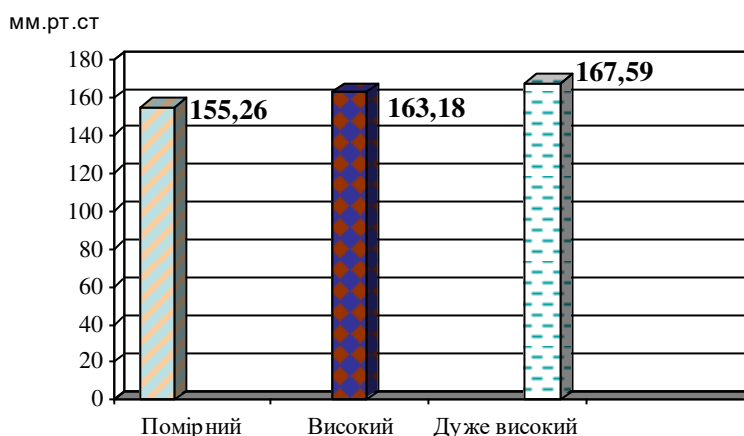
Щодо тривалості захворювання, то тут також прослідковується тенденція до погіршення показників кардіоваскулярного ризику із її збільшенням (рис.3.3.5). Зокрема помірний кардіоваскулярний ризик виявлені у хворих, що належать до групи пацієнтів з тривалістю захворювання від 6 до 10 років, а важкий і дуже важкий відповідно 11 років та більше.

Рис. 3.3.5 Тривалість захворювання і КВР



Як відомо рівень артеріального тиску відіграє одну з ключових ролей в виявленні кардіоваскулярного ризику, що підтверджується вищенаведеними даними (рис.3.3.6): із підвищенням рівня артеріального тиску достовірно збільшується кардіоваскулярний ризик.

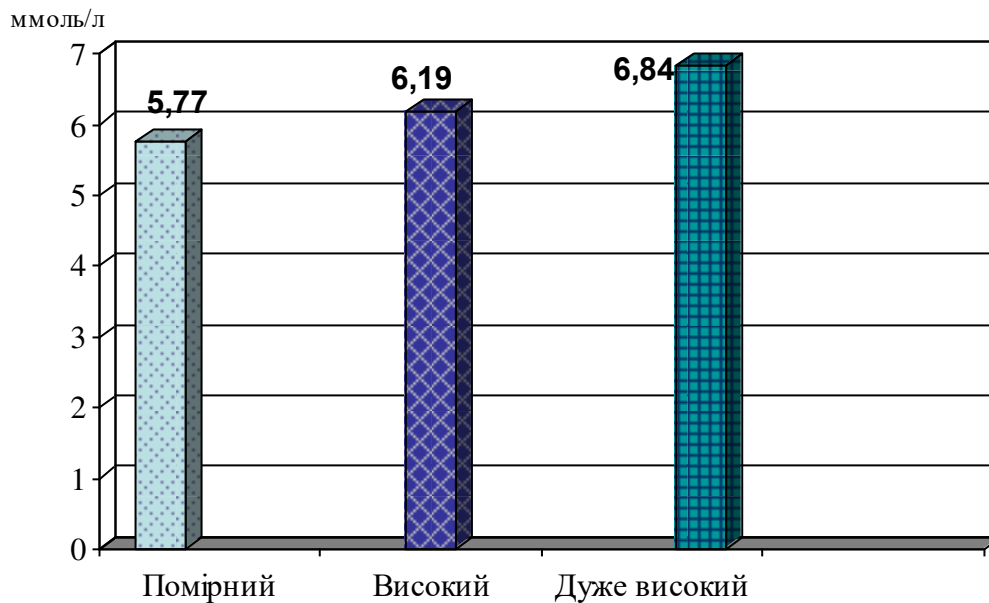
Рис. 3.3.6 Вплив АТ на КВР





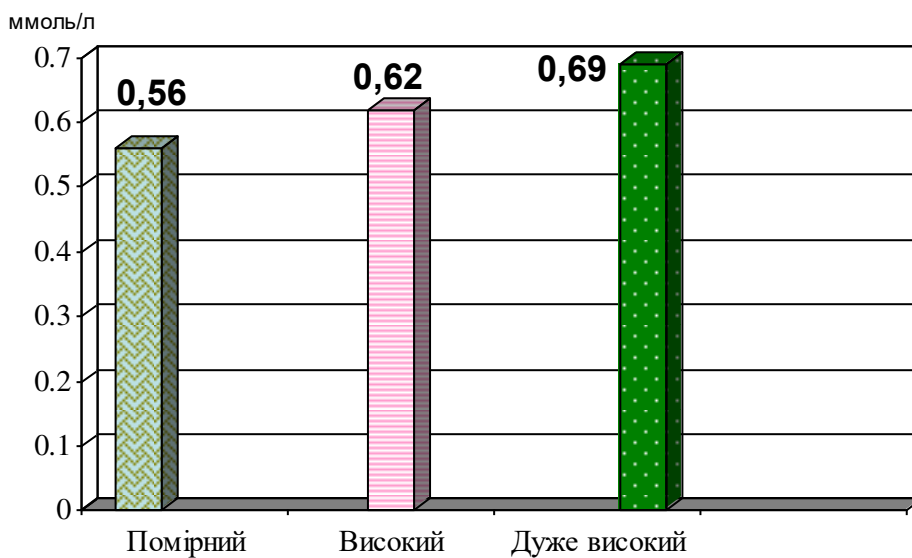
Аналогічна ситуація і з рівнем загального холестерину (рис. 3.3.7), де наглядно прослідковується взаємозалежне достовірне збільшення кардіоваскулярного ризику слідом за зростанням показників останнього.

Рис. 3.3.7 Вплив холестерину на КВР



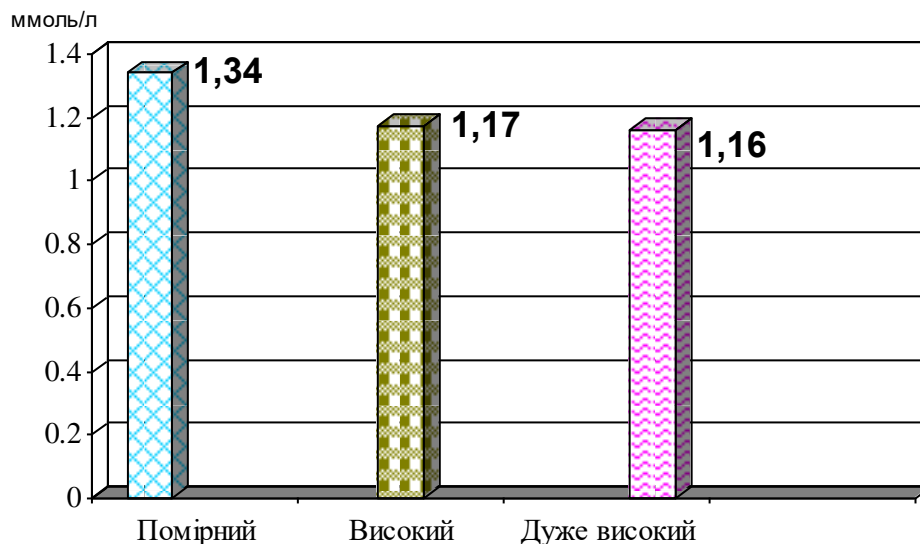
На рахунок сечової кислоти (рис. 3.3.8), то отримані дані підтверджують той факт, що із зростанням останньої, достовірно ( $p \leq 0,05$ ) підвищується і КВР.

Рис. 3.3.8 Вплив сечової кислоти на КВР



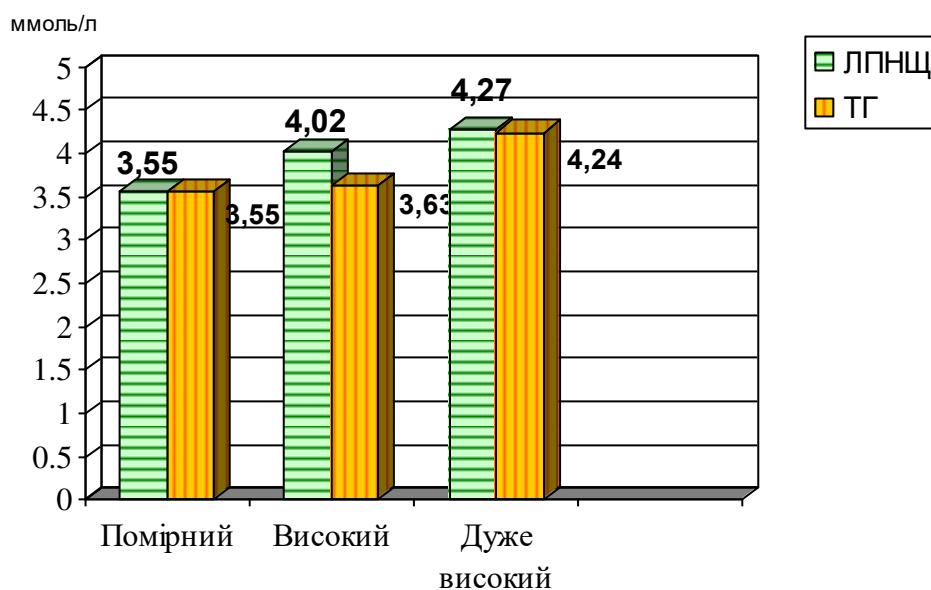
Щодо ЛПВЩ то зі зниженням значень їх показників виявлене паралельне зростання рівня КВР (рис. 3.3.9).

Рис. 3.3.9 ЛПВЩ та КВР



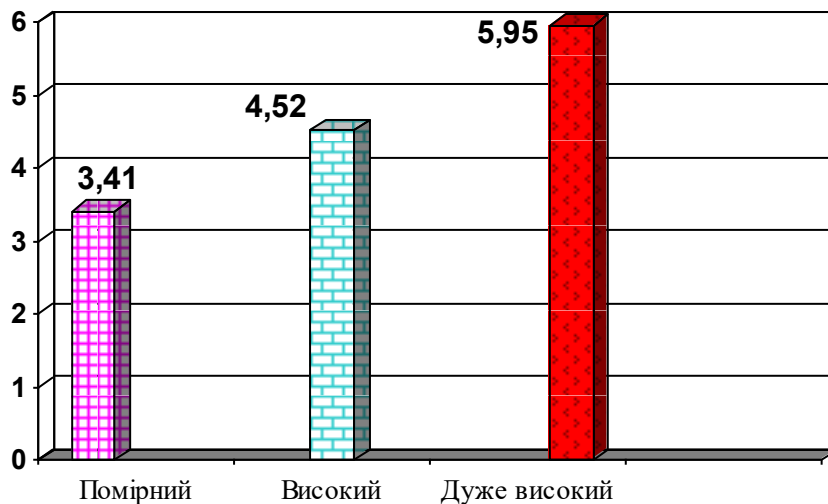
Аналізуючи динаміку показників ЛПНЩ та ТГ, можна стверджувати, що з зростанням останніх, достовірно ( $p \leq 0,05$ ) збільшується і ризик виникнення кардіоваскулярних порушень (рис. 3.3.10)

Рис. 3.3.10 Вплив ЛПНЩ та ТГ на КВР



Оцінюючи динаміку зміни КА також доцільно підкреслити достовірне збільшення рівня КВР з зростанням останнього, яке мало місце у наших хворих.

Рис. 3.3.11 Зміни КА та КВР



Опираючись на вищенаведені дані можна стверджувати, що із збільшенням віку, тривалості захворювання, рівня артеріального тиску, ІМТ, холестерину, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА, СРП та зі зменшенням ХС ЛПВЩ відбувається достовірне ( $p \leq 0,05$ ) зростання кардіоваскулярного ризику на усіх рівнях у хворих на подагру.

## Розділ 4

### Аналіз та узагальнення результатів досліджень

В даний час спостерігається постійне зростання показників розповсюдженості та захворюваності, більш часте виявлення подагри в молодому віці, а також значне обмеження працездатності у даного контингенту людей. Даною патологією страждає до 2% дорослого населення планети. Дане захворювання набуває ще більшої актуальності в зв'язку з тим, що підвищений рівень сечової кислоти є доведеним предиктором серцево-судинної смертності у мужчин середнього віку.

Для вивчення встановлених в роботі завдань хворі були обстежені за допомогою стандартних методів: опитування, огляду, пальпації, включаючи клінічну оцінку суглобового статусу, оцінювання антропометричних параметрів: маси тіла, зросту та визначання індексу маси тіла (ІМТ), артралгічний статус визначали за візуальною аналоговою шкалою болю (ВАШ, см) та активністю захворювання. В роботі використана класифікація подагри згідно із наказом МОЗ України від 12.10.2006 р., № 676 .

З лабораторних показників увага приділялась визначенню рівня сечової кислоти, глюкози, загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), тригліцеридів (ТГ) сироватки крові. При розрахунку сумарного кардіоваскулярного ризику враховували наявність документованого кардіоваскулярного захворювання, а також індивідуальних чинників ризику маніфестації цих патологічних станів. Керуючись європейськими рекомендаціями з профілактики серцево-судинних захворювань (2003) для визначення кардіоваскулярного ризику використовувалась таблицю SCORE (Systematic Coronary Risk Evolution).

Дана робота базується на результатах обстеження 68 хворих на подагру, які перебували на лікуванні КЗ ТРО «ГУЛ» з 2021 по 2022 роки.

Всю групу обстежених склали чоловіки (100%) віком від 39 до 72 років. Середній вік обстежених становив  $52,2 \pm 0,65$ . Враховуючи вік, усі хворі були поділені на 3 групи (рис.3.1.1.): до 45 років (середній вік  $41,75 \pm 0,5$ ), 46-59 років (середній вік  $53,74 \pm 0,40$ ) та 60 років і більше (середній вік  $62 \pm 1,15$ ).

Найчисленнішою була група хворих в межах 46-59 років - 48 пацієнти (70,59%), до 45 років - 13 пацієнтів (19,61%) і після 60 років - 7 пацієнтів (9,8%).

Щодо тривалості захворювання то 23,53% пацієнтів хворіли в середньому  $4,2 \pm 0,23$  роки (тривалість захворювання 2-5 роки), 43,14% осіб з тривалістю захворювання від 6 до 10 років в середньому хворіли  $8,89 \pm 0,20$  років, а 33,33% хворих з тривалістю захворювання від 11 до 26 років в середньому хворіли  $14,91 \pm 0,63$  роки.

Рентгенологічні зміни I ступеня присутні у 15,69% пацієнтів, II ступеня у 66,67% пацієнтів, III ступеня у 17,65% пацієнтів

Легкий перебіг захворювання спостерігався у 17,65% пацієнтів, середній у 56,86% пацієнтів, перебіг важкого ступеня у 25,49% хворих.

Працездатність збережена у 23,53%, а втрачена у 76,47% пацієнтів

ІМТ знаходився в межах норми з середнім значенням  $23,00 \pm 1,0$  у 2 пацієнтів, надлишок маси тіла з середнім значенням  $28,70 \pm 0,24$  виявлено у 26 пацієнтів і ожиріння з середнім значенням ІМТ  $33,93 \pm 0,32$  виявлено у 40 пацієнтів.

Щодо паління, то розподіл хворих відбувся наступним чином: не палять 37,25% пацієнтів, ексюзери 28,43% і, палили та продовжують палити 34,31% хворих.

Тофусна подагра виявлена у 30 пацієнтів, відповідно тофусів не знайдено у 38 хворих. Щодо ураження суглобів то середнє значення уражених становило  $12,09 \pm 0,50$ .

На основі вищенаведеного можна припустити, що перебіг подагри поєднується з підвищенням рівня холестерину, ЛПВЩ, ЛПНЩ, тригліцеридів та КА, котрі в свою чергу зростають в своїх значеннях достовірно з погіршенням перебігу захворювання.

Низький КВР виявлено у 2 пацієнтів, помірний КВР з середнім значенням  $2,26 \pm 0,19$  у 25 пацієнтів, високий КВР з середнім значенням  $6,06 \pm 0,21$  у 22 пацієнтів та дуже високий з середнім значенням  $14,17 \pm 0,91$  у 19 пацієнтів.

Також встановлено, що у випадку тяжкого перебігу подагри, втрати професійної дієздатності, наявності тофусів, дисліпідемії та нефролітіазу збільшується ризик кардіоваскулярних порушень.

Із збільшенням віку, тривалості захворювання, рівня артеріального тиску, холестерину, ХС ЛПНЩ, ТГ, КА, та зі зменшенням ХС ЛПВЩ відбувається зростання кардіоваскулярного ризику на усіх рівнях.

Таким чином, результати дослідження в цілому доводять, що в практиці медсестри-магістра при визначенні кардіоваскулярного ризику, крім загальновідомих факторів потрібно враховувати й ті, що зумовлюють його збільшення у хворих на подагру, зокрема, важкий перебіг, втрата професійної працездатності, наявність тофусів, нефролітіаз, підвищений рівень ЗХ, ЗХ ЛВЩ, ТГ, КА, знижений рівні ЗХ ЛПВЩ, надлишкова вага, підвищений рівень сечової кислоти.

## Висновки

У магістерській роботі наведено теоретичне узагальнення науково-практичного завдання – участь медсестри-магістра в оцінці ризику виникнення кардіоваскулярних ускладнень у хворих на подагру шляхом вивчення поширеності загальновідомих факторів та аналізу впливу перебігу захворювання, віку, тривалості та перебігу захворювання, індексу маси тіла (ІМТ), паління, рентгенологічних змін, функціональної недостатності суглобів, наявності тофусів, нефролітіазу та дисліпідемії, рівня артеріального тиску, сечової кислоти, глюкози, холестерину, ліпопротеїдів високої щільності, ліпопротеїдів низької щільності, тригліцеридів, коефіцієнту атерогенності на рівень кардіоваскулярного ризику в даній когорті хворих.

1. Встановлено, що загальновідомі фактори кардіоваскулярного ризику у осіб чоловічої статі за умов середнього віку пацієнтів  $52,2 \pm 0,65$  років, спостерігались у 98,3% хворих на подагру і розподілилися наступним чином : АГ - 85,29 %, гіперхолестеринемія - 81,37 %, паління - 62,75 %.
2. Ретельний аналіз предикторів свідчить, що низький КВ ризик був констатований у 1,97% , помірний у 37,25%, високий у 32,35% і дуже високий у 28,43% пацієнтів.
3. Встановлено, що із збільшенням кардіоваскулярного ризику достовірно ( $p \leq 0,05$ ) збільшується кількість хворих, що презентують тофуси, тривалість захворювання  $>10$  років, важкий перебіг, втрату професійної працездатності, нефролітіаз.
4. Констатовано, що із збільшенням кардіоваскулярного ризику достовірно ( $p \leq 0,05$ ) поглиблюється дисліпідемія (збільшуються показники ліпідного спектру крові, зокрема, рівень ЗХ ЛПНЩ, ТГ, КА та знижується рівень ЗХ ЛПВЩ), підвищується рівень сечової кислоти, СРБ та зростає кількість пацієнтів з надлишковою масою тіла.

## Практичні рекомендації

1. В рутинній медсестринській практиці серед хворих на подагру проводити визначення кардіоваскулярного ризику з урахуванням загальновідомих факторів: віку, статі, паління, рівня артеріального тиску та ЗХ.
2. Крім загальновідомих факторів враховувати й ті, що зумовлюють його збільшення у хворих на подагру, зокрема, важкий перебіг, втрата професійної працездатності, наявність тофусів, нефролітиаз, підвищений рівень, ЗХ ЛВШЦ, ТГ, КА, знижений рівні ЗХ ЛПВЦ, надлишкову вагу, підвищений рівень сечової кислоти та СРБ.



## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Басіна І.П., Скрипник В.Г. Клініко-патогенетичні аспекти розвитку та прогресування подагри. *Здоров'я України*. 2015; (3): 44-47.
2. Борткевич О. П. Подагра: сучасний стан проблеми, підходи до діагностики та шляхи корекції / О. П. Борткевич, Ю. В. Білявська // *Здоров'я України* – 2011. – № 2 (17). – С. 69 – 71.
3. Вацеба М. О. Клініко – діагностичне значення ендотеліної дисфункції та артерійної жорсткості у хворих на артерійну гіпертензію у поєднанні з ожирінням та подагрою / М. О. Вацеба // *Львівський медичний часопис*. – 2014. – № 1. – С. 48 – 52.
4. Вікові і статеві аспекти коморбідної та супутньої патології у хворих на подагру (ретроспективне дослідження) / О. І. Волошин, О. І. Доголіч, Л. О. Волошина [та ін.] // *Буковин. мед. вісн.* – 2012. – № 16 (62). – С. 20 – 23.
5. Власенко М. В. Цукровий діабет і ожиріння – епідеміологія ХХІ століття: сучасний підхід до проблеми / М. В. Власенко, І. В. Семенюк, Г. Г. Слободянюк // *Український терапевтичний журнал*. – 2011. – № 2. – С. 50 – 55.
6. Волошин О. І. Вікові особливості клініки й перебігу подагри на тлі метаболічного синдрому / О. І. Волошин, О. І. Доголіч // *Международный эндокринологический журнал*. – 2014. – № 6 (54). – С. 23 – 25.
7. Довженко І.О., Мухіна І.А. Клініко-біологічні взаємозв'язки між подагрою та серцево-судинною патологією. *Український кардіологічний журнал*. 2019; (4): 93-99.
8. Дубецька Г. С. Вікові та статеві особливості гіперурикемії / Г. С. Дубецька // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2011. – № 3 (03). – С. 11 – 13.
9. Дуда М. С. Ефективність застосування комплексних біологічних препаратів у терапії хворих на гострий подагричний артрит / М. С. Дуда // *Биологическая терапия*. – 2012. – № 3 – 4. – С. 19 – 22.
10. Євтушенко С.К., Савченко О.В., Євтушенко О.С. Роль факторів серцево-судинного ризику у формуванні та прогнозуванні ускладнень подагри.

Український медичний часопис. 2017; (5-6): 39-43.

11. Єлізарова Т. О. Концентрація протизапальних цитокінів (IL – 4, IL – 10) у сироватці крові хворих на неалкогольний стеатогепатит / Т. О. Єлізарова // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 57 – 60.
12. Коваленко В. М. Національний підручник з ревматології / В. М. Коваленко, Н. М. Шуба. – К. : МОРІОН, 2013. – С. 497 – 510.
13. Коломоець М. Ю. Коморбідність і поліморбідність у терапевтичній практиці / М. Ю. Коломоець, О. О. Вашеняк // Український медичний часопис. – 2012. – № 5 (91). – С. 104 – 143.
14. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Гріднєв, А. О. Несен [та ін. ] // Український терапевтичний журнал. – 2013. – № 1. – С. 102 – 107.
15. Мягкова Т. В. Особливості взаємовідношень показників ліпідного, вуглеводного обмінів і різних типів подагричної нефропатії / Т. В. Мягкова // Український журнал нефрології і діалізу. – 2012. – № 1 (33). – С. 32 – 35.
16. Поворознюк В. В. Гіперурикемія та метаболічний синдром / В. В. Поворознюк, Г. С. Дубецька // Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник». – 2014. – № 4. – С. 47 – 54.
17. Свінціцький А. С. Особливості перебігу подагри на фоні метаболічного синдрому / А. С. Свінціцький, Н. П. Козак, А. С. Остафійчук // Український ревматологічний журнал. – 2011. – № 4 (46). – С. 85 – 87.
18. Свінціцький А. С. Сучасні погляди на діагностику та лікування подагри / А. С. Свінціцький // Здоров'я України. – 2013. – Тем. номер Ревматологія; лютий. – С. 70 – 73.
19. Сміян С. І. Подагра: нові тенденції в діагностиці і лікуванні / С. І. Сміян // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2010. – № 4. – С. 36 – 40.
20. Фадеєнко Г. Д. Коморбідність і високий кардіоваскулярний ризик – ключові питання сучасної медицини / Г. Д. Фадеєнко, О. Є. Гріднєв, Несен А. О. [та ін.] // Укр. терапевт. журн. – 2013. – № 1. – С. 102 – 107.
21. Харченко Н. В. Корекція порушень функціонального стану печінки, вмісту ліпідів, гомоцистеїну крові, ендотеліальної функції та енергетичного

обміну у хворих на неалкогольний стеатогепатит у поєднанні з гіпертонічною хворобою / Н. В. Харченко, Г. А. Анохіна, В. В. Харченко // Сучасна гастроентерологія. – 2011. – № 1. – С. 27 – 32.

22. Шевченко Л. М. Клініко – патогенетична характеристика неалкогольного стеатогепатиту в поєднанні з ішемічною хворобою серця у хворих молодого віку / Л. М. Шевченко, Л. М. Іванова // Сучасна гастроентерологія. – 2009. – № 1. – С. 14 – 17.

23. Neogi T. Clinical practice. Gout. The New England Journal of Medicine. 2011; 364(5): 443-452.

24. Perez-Ruiz F., Dalbeth N., Urresola A., et al. Adherence to urate-lowering therapies in patients with gout: an updated review. Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease. 2021; 13: 1759720X21999025.

25. Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Arthritis & Rheumatology. 2019; 71(6): 991-999.

26. Kuo C.-F., Grainge M.J., Mallen C., et al. Impact of Gout on the Risk of Atrial Fibrillation. Rheumatology. 2016; 55(4): 721-728.

27. Choi H.K., Curhan G. Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for Coronary Heart Disease. Circulation. 2007; 116(8): 894-900.

28. Kuo C.-F., Grainge M.J., Mallen C., et al. Gout and the Risk of Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-analysis. Rheumatology. 2015; 54(1): 16-24.

29. De Vera M.A., Rahman M.M., Bhole V. Independent Impact of Gout on the Risk of Acute Myocardial Infarction Among Elderly Women: A Population-based Study. Annals of the Rheumatic Diseases. 2010; 69(6): 1162-1164.

30. Harrold L.R., Yood R.A., Mikuls T.R., et al. Sex Differences in Gout Epidemiology: Evaluation and Treatment. The American Journal of Managed Care. 2019; 25(13 Suppl): S235-S242.

31. Dalbeth N., Lauterio T.J., Wolfe H.R. Mechanism of Action of Colchicine in the Treatment of Gout. Clinical Therapeutics. 2014; 36(10): 1465-1479.

32. Li Q., Zhang M., Wang Y., et al. Association of Gout with All-cause and Cardiovascular Mortality: A Systematic Review and Meta-analysis. *Rheumatology International*. 2015; 35(9): 1737-1744.
33. Stamp L.K., O'Donnell J.L., Zhang M., et al. Using Allopurinol above the Dose Based on Creatinine Clearance Is Effective and Safe in Patients with Chronic Gout, Including Those with Renal Impairment. *Arthritis & Rheumatism*. 2011; 63(2): 412-421.
34. Hainer B.L., Matheson E., Wilkes R.T. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Gout. *American Family Physician*. 2014; 90(12): 831-836.
35. Robinson P.C., Dalbeth N. Advances in Pharmacotherapy for the Treatment of Gout. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2016; 17(9): 1285-1297.