

О. О. Якименко, М. В. Гриценко, О. Є. Кравчук

ВПЛИВ НИЗЬКИХ ДОЗ КОЛХІЦИНУ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ І ФУНКЦІЮ НИРОК У ХВОРИХ НА ПОДАГРУ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616-002.78-06:616-008.9:616.61]-085.276

Е. А. Якименко, М. В. Гриценко, О. Е. Кравчук

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ ДОЗ КОЛХИЦИНА НА КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ И ФУНКЦИЮ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Одесский национальный медицинский университет, Одесса, Украина

Исследование посвящено оценке эффективности длительного применения низких доз колхицина в дополнение к стандартной терапии у пациентов с подагрой на фоне метаболического синдрома и его влиянию на клиническое течение основного заболевания и на функцию почек. Результаты исследования свидетельствуют о том, что предложенная схема лечения эффективно снижает количество приступов подагрического артрита, активность воспалительного процесса, что проявляется в уменьшении количества воспаленных суставов, улучшении биохимических маркеров воспаления и маркеров почечной функции.

Ключевые слова: подагра, метаболический синдром, снижение функции почек, колхицин.

UDC 616-002.78-06:616-008.9:616.61]-085.276

O. O. Yakymenko, M. V. Hrytsenko, O. Ye. Kravchuk

INFLUENCE OF LOW DOSES OF COLCHICIN ON THE CLINICAL COURSE AND FUNCTION OF KIDNEYS IN PATIENTS WITH GOUT AND METABOLIC SYNDROME

The Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

Patients with gout and metabolic syndrome (MS) require more attention, because this combination has a negative impact not only on the musculoskeletal system, but also on the functional state of the kidneys. Finding the optimal treatment regimen for such patients is an actual question. Objective: to investigate the effect of low doses of colchicine on the clinical course and renal function in patients with gout and MS.

Materials and methods: 65 men with primary gout and MS were examined. The average age of patients was 50.4 ± 7.6 , the average duration of gout was (8.0 ± 2.1) years. Patients were divided into 2 groups: the first group was prescribed low doses of colchicine (0.5 mg per day) in combination with allopurinol (200 mg per day with titration of dose as needed) for 6 months, with a repeat course 4 months later. In the second group, only allopurinol (200 mg per day with titration of dose as needed) was prescribed.

Results and discussion: After 12 and 24 months the difference in the number of affected joints was significantly lower in the main group. There was also a more pronounced tendency to reduce the number of attacks of gouty arthritis in the main group. In the study of markers of inflammation after 12 and 24 months, there was a statistically significant decrease in CRP and seromucoids in the main group, while fibrinogen and ESR tended to decrease, but the difference was not statistically significant. The decrease in uric acid concentration was in both groups, more significant in the main group. The concentration of creatinine, urea and glomerular filtration rate significantly improved in the main group. So, adding low doses of colchicine for a long course (according to the scheme) in addition to standard therapy can be recommended in order to reduce visceral and clinical manifestations of systemic gouty inflammation against the background of MS.

Key words: gout, metabolic syndrome, reduced kidney function, colchicine.

На сучасному етапі провідне місце серед кристалічних артропатій посідає подагра, яка і досі викликає зацікавленість фахівців, хоча відома вона ще з часів Гіппократа. Проте незважаючи на діагностичні та

лікувальні можливості, поширеність подагри зростає, особливо в останні десятиліття [1; 2].

На подагру страждає 1–3 % населення (переважно чоловіки), тимчасом як гіперурикемію виявляють у 4–20 % людей. За

даними В. М. Коваленка, поширеність захворювання в Україні становить 5–28 випадків на 1000 чоловіків і 1–6 на 1000 жінок, гіперурикемія виявляється у 15–20 % населення [3].

Водночас метаболічний синдром (МС) діагностується у



57–85 % хворих на подагру, поширеність якої зі збільшенням віку пацієнтів підвищується на 10–15 % [4; 5]. Такі дані пояснюють взаємозв'язком між окремими компонентами МС і гіперурикемією, а також їхньою участю у розвитку запального процесу [6].

В основі патогенезу подагри лежить підвищення рівня сечової кислоти з подальшим відкладенням солей моноурату натрію у тканинах опорно-рухового апарату та внутрішніх органах. Одним з найбільш розповсюджених вісцеральних проявів подагри є подагрична нефропатія. Враховуючи те, що виведення сечової кислоти відбувається переважно через нирки, функціональний стан нирок впливає як на тяжкість перебігу, так і на прогноз захворювання [7].

Уратна нефропатія виникає у 30–50 % хворих на подагру, особливо при тривалому перебігу захворювання і відсутності адекватної терапії, а у 25 % розвивається термінальна хронічна ниркова недостатність [8]. Наявність коморбідної патології, такої як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія, цукровий діабет 2 типу, що є компонентами МС, додатково вносить свій негативний вплив на функціональний стан нирок [7].

Лікування подагри складається з кількох компонентів: по перше, — це модифікація способу життя (дієта, контроль факторів ризику серцево-судинних ускладнень, що часто супроводжують гіперурикемію), по друге — лікування гострого нападу подагричного артриту (використання нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), колхіцину, глюкокортикоїдів (ГК)), по третє — тера-

пія спрямована на зниження рівня сечової кислоти та запобігання новим нападам гострої подагри [9]. Згідно з європейськими рекомендаціями з діагностики та лікування подагри 2016 р., профілактику можливих загострень подагричного артриту рекомендують проводити колхіцином (у дозі до 1,2 мг на добу), за наявності протипоказань — НПЗП або низькими дозами ГК [10].

Колхіцин — алкалоїд, який отримують з рослини пізньоцвіт осінній (*Colchicum autumnale*). Колхіцину властивий протизапальний ефект, зумовлений дезінтеграцією мікротубул нейтрофілів та інгібуванням їхньої міграції, хемотаксису й адгезії, пригніченням дегрануляції лізосом, а також він посилює екскрецію уратів [11]. Враховуючи уратзнижувальну та протизапальну дію колхіцину, є актуальним дослідити вплив цього ефекту на функцію нирок.

Мета дослідження — дослідити вплив низьких доз колхіцину на клінічний перебіг і функцію нирок у хворих на подагру на тлі МС.

Матеріали та методи дослідження

До проспективного обстеження було включено 65 пацієнтів з первинною подагрою в поєднанні з МС. Дослідження проводилося серед чоловіків з огляду на розповсюдженість цієї патології в переважній більшості саме у пацієнтів чоловічої статі. Критерії включення у дослідження: первинна подагра, рентгенологічна стадія 2–3, ступінь функціональної недостатності I–II, наявність МС. Критерії виключення: вторинна подагра, ендокринна патологія, хронічна хвороба ни-

рок 3–5. Середній вік пацієнтів становив (50,4±7,6) року. Середня тривалість подагри — (8,0±2,1) року. Діагноз подагри виставлявся на підставі класифікаційних критеріїв EULAR/ACR (2015), МС діагностувався згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2004). Усі пацієнти були включені в дослідження у між-нападний період.

Пацієнтів було розподілено на дві групи залежно від схеми лікування: основній (34 пацієнти) було призначено низькі дози колхіцину (по 0,5 мг на добу) в поєднанні з алопуринолом (200 мг на добу з титруванням дози за потреби) на 6 міс., з повтором курсу через 4 міс.; групі порівняння (31 пацієнт) — тільки алопуринол (200 мг на добу з титруванням дози за потреби). Пацієнти обох груп не відрізнялися за віком, тривалістю хвороби, клінічними даними.

Пацієнтів активно запросили до клініки на обстеження через 6, 12 та 24 міс. Усім було проведено збір анамнезу, фізикальне обстеження, вимірювання артеріального тиску, об'єму талії, маси тіла, визначення індексу маси тіла, дослідження лабораторних показників, а саме: загальний аналіз крові та сечі, біохімічні аналізи крові (визначення концентрації сечової кислоти, креатиніну, глюкози плазми крові натще, загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів високої та низької щільності, С-реактивного білка (СРБ), фібриногену, серомукоїдів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ), розрахунок швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ)), загальне дослідження сечі. Інструментальні методи дослідження вклю-



Порівняльна характеристика клінічних даних у групах дослідження

Термін спостереження	Кількість запалених суглобів	Кількість нападів
Основна група, n=32		
До лікування	5,53±1,43	4,22±1,31
Через 6 міс.	4,03±1,27	3,83±1,15
Через 12 міс.	2,94±0,74*	3,17±0,85
Через 24 міс.	2,38±0,67**	2,51±0,64
Група порівняння, n=31		
До лікування	5,62±1,38	4,30±1,62
Через 6 міс.	4,96±1,24	4,14±1,48
Через 12 міс.	4,58±0,35*	3,97±1,10
Через 24 міс.	3,80±0,23**	3,02±0,95

Примітка. Різниця між кількістю запалених суглобів достовірна в групах: * — через 12 міс. спостереження ($p < 0,05$); ** — через 24 міс. спостереження ($p < 0,05$).

чали рентгенографію суглобів, ультразвукове дослідження нирок.

Дослідження пацієнтів проводилося згідно з директивами Комітету з питань етики МОЗ України та локальної етичної комісії. Усі пацієнти підписали інформовану згоду про участь у дослідженні. Автори вжили всіх необхідних заходів для забезпечення анонімності даних.

Статистична обробка даних виконана за допомогою програми Excel. Вираховували середню величину та її стандартну похибку (середнього; $M \pm m$). Оцінку достовірності проводили за допомогою критерію Манна — Уїтні та критерію Фішера за показником p . Різниця вважалася достовірною при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

Для оцінки впливу лікування на клінічний перебіг подагри на тлі МС нами були обрані такі показники: кількість запалених суглобів, кількість нападів подагричного артриту на рік. Через 6 міс. лікування в обох групах відмічалася позитивна динаміка цих показників, але різниця була статистично недостовірною. В основній групі у двох пацієнтів, з огляду на виникнення незначних побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, терапія колхіцином була припинена. Через 12 та 24 міс. різниця у кількості уражених суглобів була достовірно нижчою в основній групі (2,94±0,74 та 2,38±0,67 в основній групі проти 4,58±0,35 та 3,80±0,23 у групі порівняння). Щодо кількості нападів подагричного артриту, тенденція до зменшення була більш вираженою та

кож в основній групі, але різниця між групами дослідження була статистично недостовірною (табл. 1).

Включення до схеми лікування низьких доз колхіцину тривалими курсами призвело до зменшення ознак запалення, що проявлялося не тільки у покращанні клінічних даних, а й у нормалізації біохімічних показників запалення.

При дослідженні маркерів запалення через 6 міс. після початку лікування відмінності у двох групах мали тенденцію до покращання. При обстеженні пацієнтів через 12 та 24 міс.

відмічалася статистично достовірне зниження деяких гострофазових показників в основній групі (СРБ та серомукоїдів), тим же часом інші показники (фібриноген і ШОЕ) мали тенденцію до зниження, але різниця була статистично недостовірною (табл. 2).

Зниження концентрації сечової кислоти зафіксовано в обох групах, більш значуще в основній групі (рис. 1). Втім, різниця між показниками в обох групах була статистично недостовірною ($p > 0,2$).

Для оцінки функції нирок були використані стандартні

Таблиця 2

Порівняльна оцінка гострофазових показників запалення у пацієнтів у різних групах проведеної терапії

Термін спостереження	СРБ, мг/л	Фібриноген, г/л	Серомукоїди, од.	ШОЕ, мм/год
Основна група, n=32				
До лікування	9,60±0,47	5,20±0,62	0,320±0,003	20,00±2,21
Через 12 міс.	3,30±0,29*	3,60±0,34	0,200±0,002*	16,00±0,48
Через 24 міс.	4,30±0,34**	3,50±0,56	0,240±0,008**	9,00±0,56
Група порівняння, n=31				
До лікування	9,50±0,52	4,80±0,61	0,320±0,002	19,00±1,06
Через 12 міс.	6,20±0,23*	4,20±0,32	0,280±0,004*	15,00±0,96
Через 24 міс.	5,60±0,47**	4,00±0,26	0,292±0,012**	12,00±0,72

Примітка. Достовірна різниця між показниками у групах спостереження: * — через 12 міс. ($p < 0,05$); ** — через 24 міс. ($p < 0,05$).



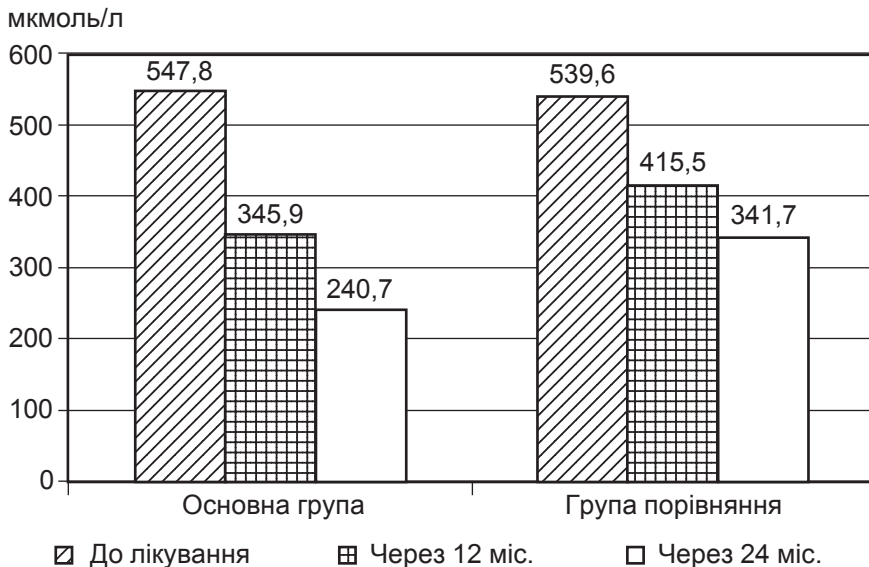


Рис. 1. Динаміка зниження концентрації сечової кислоти на фоні лікування у досліджуваних групах

дослідження, а саме оцінка концентрації креатиніну, сечовини та розрахунок швидкості клубочкової фільтрації. Статистично значуще покращання спостерігалось в основній групі (табл. 3).

Відомо, що колхіцину власний протизапальний ефект за рахунок дезінтеграції мікротубул нейтрофілів та інгібування їхнього хемотаксису до осередку запалення, також він пригнічує інфламасом-залежну активацію каспази-1/NALP3, вивільнення ІЛ-1 β та експресію L-селектину на нейтрофілах, а в подальшому адгезію нейтро-

філів до зони запалення. Дослідження E. W. Chia et al. показали, що при використанні низьких доз колхіцину відбувається інгібіція продукції супероксидів нейтрофілами [11; 12]. У нашому дослідженні клінічні прояви цих ефектів були у зниженні вираженості суглобового синдрому, а саме зменшенні кількості нападів гострого подагричного артриту та зменшенні кількості уражених суглобів порівняно зі стандартною терапією. Також відзначено достовірне покращання гострофазових показників запалення (СРБ, серомукоїди).

Таблиця 3

Відмінності основних показників ниркової функції в досліджуваних групах хворих

Термін спостереження	Креатинін, ммоль/л	Сечовина, ммоль/л	ШКФ, мл/хв/1,73 м ²
Основна група, n=32			
До лікування	112,14 \pm 0,35	10,01 \pm 0,73	62,4 \pm 1,6
Через 12 міс.	82,00 \pm 1,42*	8,40 \pm 0,21*	91,1 \pm 1,5*
Через 24 міс.	76,00 \pm 1,57**	6,60 \pm 0,34**	96,3 \pm 1,3**
Група порівняння, n=31			
До лікування	111,45 \pm 0,41	11,20 \pm 0,84	62,9 \pm 1,2
Через 12 міс.	93,00 \pm 1,87*	10,40 \pm 0,35*	78,2 \pm 1,1*
Через 24 міс.	84,0 \pm 1,9**	7,80 \pm 0,47**	88,5 \pm 1,2**

Примітка. Достовірна різниця між показниками у групах спостереження: * — через 12 міс. (p<0,05); ** — через 24 міс. (p<0,05).

Одним з основних завдань лікування пацієнтів з подагрою є зниження концентрації сечової кислоти. Це дуже важливо для пацієнтів із супровідним МС, адже гіперурикемія впливає на вираженість його компонентів. Додавання колхіцину тривалим курсом у схему лікування дозволило більш ефективно скоригувати цей показник. Сечова кислота підвищує рівень моноцитарного хемоатрактивного протеїну в епітелії проксимальних каналців, який бере участь у розвитку атеросклерозу та хронічної хвороби нирок. Також гіперурикемія порушує клубочкову фільтрацію. Кристали сечової кислоти ушкоджують інтерстицій, що активує запальний процес. Колхіцин впливає на активність запального процесу не тільки у тканинах опорно-рухового апарату, а й діє системно. Зменшення вираженості запалення у нирковій тканині проявляється у покращанні фільтраційної функції нирок і нормалізації показників сечовини та креатиніну. У нашому дослідженні статистично достовірне покращання цих показників було саме в групі з додаванням колхіцину.

Отже, отримані нами результати демонструють ефективність застосування запропонованої схеми лікування порівняно зі стандартною терапією.

Висновки

Пацієнти з подагрою на тлі метаболічного синдрому потребують більшої уваги щодо лікувальної тактики, адже таке поєднання негативно впливає не тільки на функціональний стан опорно-рухового апарату, а й на вісцеральні прояви хво-



роби, що особливо позначається на функціональному стані нирок. Пошук оптимальної схеми лікування є актуальним питанням. Додавання низьких доз колхіцину тривалим курсом (за схемою) на доповнення до стандартної терапії може бути запропоновано з метою зменшення вісцеральних і клінічних проявів системного подагричного запалення на тлі МС.

Ключові слова: подагра, метаболічний синдром, зниження функції нирок, колхіцин.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сучасні підходи до діагностики та ведення хворих із гострим подагричним артритом на первинному рівні медичної допомоги / Л. В. Хімїон та ін. *Сімейна медицина*. 2016. № 5 (67). С. 6–10.
2. Roddy E., Choi H. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014. № 40 (2). P. 155–175.
3. Коваленко В. М., Шуба Н. Б. Національний підручник з ревматології. Київ: Моріон, 2013. 672 с.
4. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis / P. Richette et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2015. № 74 (1). P. 142–147.
5. Metabolic syndrome in primary gout / N. M. González-Senac et al. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2014. № 33 (4/6). P. 185–191.
6. Польская И. И., Марусенко И. М., Везикова Н. Н. Особенности течения подагры при наличии метаболического синдрома. *Ученые записки Петрозаводского государственного университета. Биологические науки*. 2014. № 2 (139). С. 52–58.
7. Денисов И. С., Елисеєв М. С., Барскова В. Г. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. *Научно-практическая ревматология*. 2013. Т. 51, № 6. С. 703–710.
8. Катеренчук І. Р., Ткаченко Л. А., Ярмола Т. І. Ураження нирок при рев-

матичних захворюваннях. Київ: Медкнига, 2017. 144 с.

9. Владимиров С. А., Елисеєв М. С. Лечение хронической подагры: выбор противовоспалительной терапии. *Практическая медицина*. 2015. № 3 (88). Т. 2. С. 114–118.
10. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout / P. Richette et al. *Annals of the rheumatic diseases*. 2017. № 1 (76). P. 29–42.
11. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action / C. Angelidis et al. *Current pharmaceutical design*. 2018. № 6 (24). P. 659–663.
12. Chia E. W., Grainger R., Harper J. L. Colchicine suppress neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low dose colchicine. *Br J Rheum*. 2008. № 153. P. 1288–1295.

REFERENCES

1. Khimion L.V. Modern approaches to the diagnosis and management of patients with acute gouty arthritis at the primary level of medical care. *Simeyna medytsyna* 2016; 5 (67): 6-10.
2. Roddy E., Choi H. Epidemiology of gout. *Rheumatic Disease Clinics*. 2014; 40 (2): 155-175.
3. Kovalenko V.M., Shuba N.B. *Nacionalnyi pidruchnik z revmatologii* [National textbook of rheumatology]. Kyiv, Morion, 2013. 672 p.
4. Richette P., Clerson P., Perissin L., Flipo R.M., Bardin T. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. *Annals of the rheumatic diseases* 2015; 74 (1): 142-147.
5. González-Senac N.M., Bailen R., Torres R.J., de Miguel E., Puig J.G. Metabolic syndrome in primary gout. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2014; 33 (4/6): 185-191.
6. Pol'skaya I.I., Marusenko I.M., Vezikova N.N. Characteristic features of gout development in presence of metabolic syndrome. *Uchenyye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologicheskiiye nauki* 2014; 2 (139): 52-58.
7. Denisov I.S., Eliseev M.S., Barskova V.G. Outcomes of gout. Literature review. Part II. Comorbid diseases, the risk of cardiovascular catastrophes and gout death. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya* 2013; 6 (51): 703-710.

8. Катеренчук І. Р., Ткаченко Л. А., Ярмола Т. І. *Urazhennia nyrok pry revmatychnykh zakhvoryuvanniakh* [Renal Impairment in Rheumatic Diseases]. Kyiv, Medknyha Publ., 2017. 144 p.

9. Vladimirov S.A., Eliseev M.S. [Treatment of chronic gout: the choice of anti-inflammatory therapy]. *Prakticheskaya meditsina* 2015; 3 (88), 2: 114-118.
10. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J., Lioté F. (2017). 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76 (1): 29-42.
11. Angelidis C., Kotsialou Z., Kosyvakis C., Vrettou A.R., Zacharoulis A., Kolokathis F., Giannopoulos G. Colchicine pharmacokinetics and mechanism of action. *Current pharmaceutical design*. 2018; 24 (6): 659-663.

12. Chia E.W., Grainger R., Harper J.L. Colchicine suppress neutrophil superoxide production in a murine model of gouty arthritis: a rationale for use of low dose colchicine. *Br J Rheum* 2008; 153: 1288-1295.

Надійшла до редакції 18.02.2019

Рецензент д-р мед. наук,
проф. Ф. І. Костєв,
дата рецензії 18.02.2019

