

ДЕРМАТИТ ВУЛЬВЫ: ОБМЕЖЕНА ЛОКАЛІЗАЦІЯ – ВЕЛИКА ПРОБЛЕМА

В. В. Козловська, І. В. Тихоновська (Нью-Йорк, США; Вітебськ, Беларусь)

Наведений огляд літератури присвячено дерматиту вульвы. Детально описана етіологія, епідеміологія, клінічні прояви, діагностика, патоморфологічна діагностика, лікування і профілактика контактної, контактної-алергічної, атопічної і себорейної дерматиту вульвы, а також простого хронічного лишая як ускладнень хронічного дерматозу, що свербить.

Ключові слова: дерматит, вульва.

VULVAL DERMATITIS: LOCALIZED CONDITION – GRAND PROBLEM

V. Kazlouskaya¹, I. Tsikhanouskaya² (Ney York, USA; Vitebsk, Belarus)

Ackerman Academy of Dermatopathology, Ney York, USA; State Medical University, Belarus

An overview of the literature of the dermatitis of the vulva is presented. The etiology, epidemiology, clinical manifestations, diagnosis, pathological diagnosis, treatment, and prevention of contact, allergic-contact, atopic, and seborrheic dermatitis of the vulva are described in details. Lichen simplex chronicus is additionally described as complication of chronic itching dermatitis.

Key words: dermatitis, vulva.

УДК 616-002.78+616.153.857-055:[616-051:316.356.2

Надійшла 03.04.2012

В. М. РУДІЧЕНКО (Київ)

УРАХУВАННЯ ГІПЕРУРИКЕМІЇ, ПОДАГРИ ТА ГЕНДЕРНИХ НОЗОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ В ДІЯЛЬНОСТІ ЛІКАРЯ ЗАГАЛЬНОЇ ПРАКТИКИ – СІМЕЙНОЇ МЕДИЦИНИ

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця <sim.med@bigmir.net>

Проаналізовано гендерні дані про особливості гіперурикемії та подагри, зокрема у жінок старшого віку, на початку маніфестації подагричного артриту (одна з основних причин, імовірно, менопауза як така). Виявлено, що у них більше супутніх розладів, таких як артеріальна гіпертензія та ниркова недостатність, а також вони вживають менше спиртних напоїв. Також було відмічено більш низьку частоту типової локалізації патології на першому пальці стопи у жінок, які більш схильні приймати як лікарські засоби діуретичні препарати. Вказані клінічні особливості слід враховувати в діяльності лікарів загальної практики – сімейної медицини. Гендерні характеристики поліартикулярної подагри неоднозначні. Дослідження підтвердили можливість генетичного базису метаболізму сечової кислоти, що зумовлює певні фенотипові властивості організму. Відомий вплив на сироваткову сечову кислоту ряду генів, зокрема PDZK1, GCKR, SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A3, SLC16A9 та SLC22A12. Однак висновки досліджень підтверджують необхідність продовження з'ясування значення різних факторів гендерних відмінностей.

Ключові слова: сечова кислота, гіперурикемія, подагра, гендерні особливості, артеріальна гіпертензія, ураження нирок.

Подагра є частою формою артриту, основною клінічною ознакою якого є больова характеристика запального артриту найчастіше першого метатарсофалангового суглоба (за термінологією це саме подагра) та вираженість (від значної до жорстокої) [1]. Настає раптово, а у більшості пацієнтів зникає протягом 5–14 днів [10].

Подагра уражує близько 1 % дорослих у розвинутих країнах, в основному у віці старше 45 років. Захворюваність на подагру в цих країнах становить від 0,6 на 1000 осіб до 2,1 на 1000 осіб на рік, поширеність – від 3 на 1000 осіб до 7,5

на 1000 осіб на рік [7, 39, 40]. Дані літератури підтверджують збільшення поширення подагри, що можна пояснити популяційними змінами харчування, стилю життя, медичного забезпечення та подовженням тривалості життя населення індустріалізованих країн. Це може впливати на збільшення поширеності подагри через зв'язок розладів із захворюваннями, пов'язаними з віком, такими як артеріальна гіпертензія (АГ) та інші кардіоваскулярні хвороби. Підвищена поширеність подагри свідчить про необхідність покращання зусиль для більш ранньої ідентифікації цих пацієнтів під час перебігу хвороби [84].

Клінічно подагру часто вважають хворобою чоловіків. У жінок вона стає переважно маніфестною у післяменопаузальний період. Гіппократ був першим, хто вказав на залежність хвороби від статі хворих. Серед хворих чоловіків молодше 65 років вона виявляється в 4 рази частіше, ніж серед жінок [99]. Однак захворюваність на подагру в осіб літнього віку має більш рівномірний статевий розподіл. Вплив жіночих гормонів слід враховувати, оскільки естрадіол може знижувати вміст сироваткового урату у жінок, який збільшується після настання менопаузи [44]. За даними літератури [84], у пацієнтів старше 65 років гендерна різниця становить одна жінка на три чоловіка, хворих на подагру та/або гіперурикемію. Досліджень з подагричного артрити в загальній популяції, а також серед пацієнтів лікарів загальної практики – сімейної медицини недостатньо, ще менше відомостей про подагру у жінок у загальній популяції.

Отже, подагра – часта запальна артропатія, поширення якої значне серед населення розвинутих країн (наприклад, до 5 млн населення США) і має тенденцію до збільшення [49]. Хоча подагру досліджували протягом століть, тільки в невеликій кількості досліджень цілеспрямовано вивчали гендерні відмінності в клінічній епідеміології та при її лікуванні, при цьому кількість жінок, хворих на подагру, була відносно низька [3, 19, 20, 21, 52, 68, 75]. На базі загальнотерапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні № 8 проводяться практичні заняття для майбутніх лікарів загальної практики – сімейної медицини державною та англійською мовами. У більшості підручників обома мовами подагру розглядають як «переважно хворобу чоловіків» без достатньої гендерної нозологічної статистики [93]. Також у ряді досліджень, присвячених подагрі, участь брали тільки чоловіки [19–21]. Однак серед жінок старше 60 років захворюваність на подагру, за науковими даними деяких дослідників, може бути еквівалентною чоловікам [3].

Протягом останніх десятиліть відбулися деякі зміни демографічного та лікувального характеру, вплив яких міг би потенційно змінити або збільшити статеві відмінності в клінічній епідеміології подагри. Такі зміни включають постаріння населення [99], широке використання тiazидних діуретичних засобів як патогенетично обґрунтоване лікування АГ [2, 6, 18, 83] та поширення ожиріння [55, 88] і метаболічного синдрому [10], що є фактором ризику подагри. Внаслідок того, що тривалість життя жінок довша і серед них відмічене більше поширення АГ після 50 років, ніж серед чоловіків [73], подагра, можливо, стане важливою проблемою у жінок старшого віку. Згідно з даними літератури про верифіковані гендерні відмінності клінічних характеристик дорослих, хворих на подагру, спостерігається тенденція до постаріння жінок та збільшення розвитку супутніх хвороб [52, 59, 68]. Таким чином, подальші дослідження потенційних статевих відмінностей в проявах, оцінці та лікуванні подагри актуальні.

Одне з перших досліджень про статеві відмінності в популяціях у деяких клінічних оцінках та ефектах лікування подагри проведено в США [35]. В ньому вивчали відмінності між чоловіками та жінками з подагрою щодо факторів ризику (наприклад, вік, супутня патологія та застосування діуретичних засобів), оцінку патологічного стану й ефективності лікування, а також моніторингу рівня сироваткового урату після початку застосування уратознижувальних засобів. Науковці використовували адміністративні бази даних семи організацій охорони здоров'я (ООЗ, Health Maintenance Organisations = HMOs), які є одними з ключових для підтримання системи охорони здоров'я страховими компаніями. ООЗ,

дані яких використовували в дослідженні L. R. Harrold та співавт. [35], забезпечували охорону здоров'я майже 7 млн осіб у понад 1000 закладах загальної медичної практики. Обрано репрезентативний перелік близько 200 000 учасників кожної із семи ООЗ, які включали в базу даних. Тобто, за даними L. R. Harrold та співавт. [35], проведене популяційне дослідження охоплювало не менше 1 з 4 (24,6 %) жителів США, залучених до ООЗ, які знаходилися під постійним спостереженням лікарів загальної практики – сімейної медицини.

У процесі дослідження на масовому популяційному рівні виявлено, що відмінності між жінками та чоловіками з подагрою досить виражені, оскільки жінки приблизно на 10 років старші, у них більша кількість супутньої патології і вони частіше приймали діуретичні засоби. Протягом минулих років були проведені також дослідження на порівняно невеликих групах пацієнтів, у яких вивчали гендерні відмінності клінічних характеристик подагри на непопуляційному рівні [26, 52, 59, 68]. E. V. Lally та співавт. [52] провели порівняльне дослідження, що включало 23 жінки з подагрою та 75 чоловіків, у яких діагноз подагри підтверджували ідентифікацією кристалів сечової кислоти в синовіальній рідині. Жінки були старшого віку, тому перевагу в якості лікування надавали діуретичним засобам і у них частіше виявляли ниркову недостатність. J. G. Puig та співавт. [68] також провели порівняльне дослідження 37 жінок і 2002 чоловіків, хворих на подагру, і виявили, що у жінок захворювання розвивалося у старшому віці і у них було більше поєднаних супутніх розладів та відмічено частіший прийом діуретичних засобів. O. L. Meyers та співавт. [59], A. W. S. De Souza та співавт. [26] вивчали історії хвороб жінок і чоловіків з подагрою і відмітили, що у жінок частіше були тофуси або поліартикулярна маніфестація і залучення суглобів верхньої кінцівки. Отже, можна припустити, що у жінок діагноз подагри є відтермінованим або помилково ідентифікованим іншими формами артриту.

Ряд авторів [26, 35, 52, 59, 68] вказують, що фактори ризику подагри у жінок відрізняються від таких у чоловіків. Так, хвороба нирок та прийом діуретичних засобів сприяють розвитку подагри частіше у жінок. Рекомендації лікарів загальної практики – сімейної медицини щодо застосування тiazидних діуретичних засобів як лікування АГ [6] можуть мати негативні наслідки стосовно частоти подагри, особливо у жінок старшого віку. АГ як незалежний фактор ризику гіперурикемії та подагри частіше спостерігається у жінок старше 50 років, ніж у чоловіків того самого віку [73].

У популяційному дослідженні L. R. Harrold та співавт. [35] показано, що після статистичної поправки щодо віку, супутніх розладів та прийому діуретичних засобів жінки з подагрою менше отримували алопуринол, ніж чоловіки. Разом з тим глюкокортикоїди та наркотичні препарати вони застосовували частіше, ніж чоловіки, що, можливо, свідчить про жорсткіші епізоди прояву хвороби, більшу тривалість подагри або непереносимість інших видів лікування цього захворювання. Однак ці препарати не специфічні для подагри і їх можна застосовувати для лікування інших станів. Подальше гендерне дослідження подагри у жінок та чоловіків необхідне для визначення того, чи відмінності лікування відображають його відповідність, що ґрунтується на відмінностях клінічних проявів подагри.

Вищезазначене дослідження [35] показало, що у значної частки хворих, які починали лікування подагри уратознижувальними препаратами, не проводили належного спостереження за рівнем сироваткового урату після лікування. Однак у жінок частіше, ніж у чоловіків, лікарі загальної практики – сімейної медицини проводили відповідний контроль за віком, супутніми розладами, ефективністю лікування подагри, кількістю уратознижувальних препаратів, рекомендованих за планом ООЗ. Потенційні причини цих відмінностей могли включати настороженість лікарів під час лікування жінок з подагрою через більшу кількість супутніх розладів та призначених препаратів, більшу загальну кількість звернень з приводу стану здоров'я жінок, що було результатом можливості моніторингу або належного дотримання жінками рекомендацій лікарів первинної ланки.

Кількісні характеристики гендерних відмінностей *грунуються* залежно від виду верифікації діагнозу подагри [38]: 1) за аналізом синовіальної рідини (більш об'єктивний) та 2) клінічно і за результатами лікування.

Характеризуючи сукупність гендерних даних [31, 52, 68] *першої групи діагнозу* подагри, необхідно зазначити, що вік початку подагри, згідно з даними трьох досліджень, був в середньому на 8,1 року більшим у жінок, але тривалість подагри на момент дослідження була значно довшою у чоловіків. М. Gallerani та співавт. [31] досліджували вплив пори року на атаку подагри і виявили значний пік атаки в квітні у чоловіків у 36 %. У більшості жінок була постменопауза на момент початку подагри (до 92 %).

Аналіз використання сечогінних препаратів показав, що жінки з подагрою отримували діуретичні засоби значно частіше, ніж чоловіки, – відповідно 57 і 14 % [68] та 83 і 47 % [52]. У цих дослідженнях також виявлено, що чоловіки з подагрою частіше вживали спиртні напої, ніж жінки: 14 % жінок проти 55 % чоловіків [68] та 10 % жінок проти 45 % чоловіків [52]. J. G. Puig та співавт. аналізували статеві відмінності ожиріння у хворих з подагрою, але не виявили відмінностей між чоловіками та жінками [68].

Е. V. Lally та співавт. [52], J. G. Puig та співавт. [68] також описали гендерні особливості локалізації артриту. Серед чоловіків відмічено більше поширення типового залучення нижньої кінцівки при першій атаці: 52 % жінок проти 57 % чоловіків [52]. Разом з тим J. G. Puig та співавт. виявили значнішу кількість тофусів у жінок з подагрою порівняно з чоловіками: відповідно 27 і 10 % [68]. Е. V. Lally та співавт. [52] спостерігали більше поширення поліартикулярної подагри у чоловіків: 56 % жінок проти 80 % чоловіків, а також частішу маніфестацію тофусного ураження верхньої кінцівки у чоловіків – відповідно 44 і 47 %.

Крім того, Е. V. Lally та співавт. [52] і J. G. Puig та співавт. [68] повідомили про захворюваність на «асоційовані з подагрою супутні захворювання», такі як цукровий діабет (ЦД), АГ і ниркова недостатність. В обох дослідженнях взаємозв'язок з нирковою недостатністю був значно частішим у жінок у постменопаузальному віці, ніж у чоловіків тієї самої вікової групи: відповідно 54 і 11 % [68] та 30 і 12 % [52]. J. G. Puig та співавт. [68] вважають, що АГ частіше зустрічалась у жінок, ніж у чоловіків, хворих на подагру, відповідно 78 і 14 %. Гендерний розподіл щодо ЦД та подагри був рівномірним [68].

Характеризуючи сукупність гендерних даних [17, 23, 26, 35, 59, 94] *другої групи діагнозу* подагри, необхідно зазначити, що вік початку подагри був у середньому на 9,2 року більшим у жінок (середній вік 66 років) порівняно з чоловіками (середній вік 54 роки), а тривалість подагри на момент дослідження була значно довшою у чоловіків. У більшості жінок на момент розвитку подагри була постменопауза (66–95 %). У трьох дослідженнях описано використання діуретичних засобів [26, 35, 59]. У двох з них жінки з подагрою отримували діуретичні засоби значно частіше, ніж чоловіки, – відповідно 77 і 40 % [35] та 72 і 48 % [59]. Автори також вивчали вживання спиртних напоїв хворими на подагру [26, 59, 94] і виявили, що чоловіки були більш схильні до вживання спиртних напоїв, ніж жінки, – відповідно 20 і 2 % [59], 16 і 7 % [26] та 82 і 55 % [94]. М. Tikley виявив статеві відмінності щодо ожиріння та подагри. У жінок не спостерігалось будь-якого зв'язку між індексом маси тіла та подагрою, але серед чоловіків з індексом маси тіла понад 25 виявлено більше поширення подагри [94]. L. R. Harrold та співавт. досліджували рецидив подагричної атаки і встановили значно більшу їх кількість у чоловіків [35]. Подагра в сімейному анамнезі була однаково розподілена залежно від статі [26].

Дослідження U. Deesomchok та співавт. [23], A. W. S. De Souza та співавт. [26] присвячені локалізації артриту. У чоловіків було більше поширення типового залучення нижньої кінцівки при першій атаці: 23 % жінок проти 45 % чоловіків [23]. Під час перебігу подагри статеві відмінності в локалізації повторної зворотної атаки збільшувалися з наростаючим поширенням ураження суглобів стопи у чоловіків [26]. У жінок частіше спостерігались ураження суглобів, таких як гоміл-

костопні, пальцьові та верхньої кінцівки [23]. Поліартикулярну подагру частіше виявляли у жінок з діагнозом подагри – відповідно у 63 і 39 % [59] та у 41 і 24 % [23]. Наявність тофусів різнилась в різних дослідженнях – відповідно у 39 % жінок і 26 % чоловіків [59], у 30 і 48 % [26], у 18 і 31 % [17] та у 34 і 18 % [23].

Ряд дослідників повідомили про хворих із супутніми захворюваннями, асоційованими з подагрою, у яких діагноз подагри верифіковано клінічно та за результатами лікування [23, 26, 35, 59, 94]. Встановлено, що АГ частіше виявляли у жінок, ніж у чоловіків, хворих на подагру, – відповідно у 81 і 57 % [35], у 81 і 77 % [26], у 45 і 39 % [23] та у 65 і 59 % [94]. Достовірною ця відмінність була підтверджена в двох дослідженнях [35, 94]. У сукупності даних досліджень розглянуто можливість поєднання ЦД та подагри [23, 26, 35, 59, 94], але лише в одному з них ЦД був більш поширений серед жінок, ніж серед чоловіків, хворих на подагру, – відповідно у 30 і 17 % [35]. Результати інших досліджень були переліковими.

Ряд дослідників аналізували взаємозв'язок між подагрою та супутньою кардіоваскулярною хворобою і одержані результати були неоднозначними: 25 % жінок і 19 % чоловіків [35], 26 і 57 % [59], 25 і 16 % [26] та 0 і 11 % [23]. Дисліпідемію частіше виявляли у жінок (42 і 38 %) [26, 35, 59]. У Deesomchok та співавт. не відмітили гендерних відмінностей у кількісних характеристиках можливих церебральних васкулярних патологічних випадків у хворих на подагру [23]. Значно більше поширення гематологічних злоякісних хвороб виявлено у жінок з подагрою – у 22 % жінок і 3 % чоловіків [23].

Окрему увагу приділяли дослідженню ниркової недостатності, при цьому виявлено зв'язок з подагричним артритом у жінок у постменопаузальному періоді. Суттєвий зв'язок підтверджено для жінок з попередньо існуючою суглобовою хворобою: у 18 % жінок і 10 % чоловіків [35], у 25 і 15 % [59], у 22 і 12 % [17].

Таким чином, можна дійти висновку, що існує значна схожість в результатах обох груп верифікації діагнозу подагри [38]. Зокрема, вік жінок майже на 10 років старший на початку маніфестації подагричного артриту, у них більше супутніх розладів, таких як АГ та ниркова недостатність, менше вживають спиртних напоїв. Також відмічено, що у жінок менша частота типової локалізації патології на першому пальці стопи, вони частіше приймають діуретичні засоби. У хворих з діагнозом, верифікованим за синовіальною рідиною, поліартикулярна подагра має тенденцію до більшого поширення у чоловіків, однак поліартрит, верифікований згідно з клінічними критеріями, виявляли частіше у жінок.

Відмінність у віці щодо початку подагри між чоловіками та жінками значна. Однією з причин, імовірно, є менопауза. Після її настання захворюваність на подагру частіша порівняно з репродуктивним віком [17, 23, 52, 68]. К. Y. Kim та співавт. [44] вказали на можливу роль 17-бета-естрадіолу в регуляції пуринового біосинтезу та метаболізму сечової кислоти і зниженні сироваткового урату. Також А. Е. Нак та співавт. у великому проспективному дослідженні встановили, що менопауза також підвищує ризик виникнення подагри [34].

У жінок з подагрою частіше зустрічається ниркова недостатність та АГ, і вони схильні до прийому діуретичних засобів. Отже, необхідно було в'яснити, чи впливає старший вік жінок з подагрою на більший відсоток у них ниркової недостатності? Ряд авторів [9, 40, 52] провели статистичну поправку результатів досліджень щодо віку на початку розвитку подагри і виявили більше поширення ниркової недостатності та застосування діуретичних засобів жінками з подагрою. Можливо, ниркова дисфункція знижує екскрецію урату, а гіперурикемія, в свою чергу, підвищує тубулярну реабсорбцію натрію та може спричинити розвиток АГ і застосування діуретичних засобів. У подальшому АГ може індукувати ренальну дисфункцію [14].

Вживання спиртних напоїв підвищує ризик розвитку подагри, але його роль менш важлива щодо цього захворювання у жінок. Разом з тим вживання спиртних напоїв викликає гіперурикемію, знижуючи ниркову екскрецію урату [38].

Жінки з подагрою різняться за локалізацією подагричного артриту. У них відмічено втягнення до процесу не тільки першого метатарсофалангового суглоба,

але й інших суглобів, таких як пальцеві та гомілкостопні. Таким чином, подагру слід вважати суттєвим фактором при диференціальному діагнозі у жінок літнього віку з гострим (оліго)артритом, особливо гомілкостопу. Ця атипова локалізація може бути причиною пізньої діагностики внаслідок недостатньої обізнаності лікарів загальної практики – сімейної медицини з атипичним проявом подагри у жінок, особливо якщо мати на увазі, що пункція та отримання кристалів мононатрійових уратів у суглобовій синовіальній рідині – рідкісна діагностична процедура в первинній практиці.

Іншою причиною пізнього діагностичного процесу у жінок може бути вираженість супутніх хвороб через їх похилий вік порівняно з чоловіками, що може маскувати перебіг подагри. Дослідження, в яких локалізація артрити описана детально, зустрічаються рідко, а також у жінок з подагрою спостерігається менше загострень.

Як зазначалося вище, L. R. Harrold та співавт. вперше провели популяційне дослідження, що включало значну кількість жінок з подагрою [35]. Виявлено, що подагра у жінок частіше була пов'язана з АГ, дисліпідемією, хронічним серцевим захворюванням, периферичним артеріальним захворюванням, ЦД та нирковою недостатністю порівняно з чоловіками. Інші дослідження, присвячені гендерним відмінностям, включали нечисленні групи хворих, зокрема S. J. Chang та співавт. на популяційному рівні [17].

Враховуючи зростання захворюваності на подагру жінок протягом минулих 20 років (у 2 рази), за даними E. Arromdee та співавт. [7], та значне поширення її, особливо серед жінок літнього віку [50], були проаналізовані гендерні результати факторів ризику подагри та гіперурикемії специфічно серед жінок в масовому популяційному дослідженні. A. E. Nak та співавт. [34] застосовували для цього американську базу даних національно репрезентуючих 7662 жінок (the US Third National Health and Nutritional Examination Survey = NHANES III = Американське третє національне дослідження стану здоров'я та харчування) [16, 64].

Встановлено, що обидві менопаузи, як природна вікова, так і хірургічна, були пов'язані з підвищеним рівнем сироваткової сечової кислоти (на 0,34 та 0,36 мг/дл відповідно у жінок з природною та хірургічною менопаузою при порівнянні з жінками в передменопаузальному періоді). За одержаними даними, магнітуда зв'язків була дещо більшою порівняно з такою при вживанні однієї добової порції спиртного напою (концентрація 0, 29 мг/дл), що оцінювали на основі даних NHANES III [22]. Однак постменопаузальна гормонозамісна терапія була пов'язана з нижчим рівнем сечової кислоти серед жінок у постменопаузальному періоді (зниження 0,26 мг/дл, а у застосовуваних раніше гормонозамісну терапію – 0,15 мг/дл). При цьому дані взаємозв'язки не залежали від інших досліджених факторів ризику гіперурикемії, таких як вік, індекс маси тіла, дієтичні фактори ризику, вживання спиртних напоїв, ниркова функція, АГ та застосування діуретичного засобу. Виявлено також значне збільшення рівня сироваткової сечової кислоти у жінок віком 50 років та старше, але воно не визначалося після статистичної поправки на менопаузу й інші фактори, пов'язані з віком [34]. У сукупності результати дослідження NHANES III можуть свідчити, що збільшення рівня сироваткової сечової кислоти можна пояснити насамперед менопаузою та іншими факторами, зокрема віком жінок.

Біологічним механізмом, запропонованим як підґрунтя співвідношень між менопаузою, призначенням у постменопаузальному періоді гормонів та рівнем сироваткової сечової кислоти, є вплив естрогенів на ренальну тубулярну затримку сечової кислоти [52, 62, 92]. Рівень естрогенів у жінок у передменструальному періоді може сприяти ефективнішому виведенню урату нирками [52, 62, 92]. Концентрація сироваткової сечової кислоти у чоловіків в середньому на 1 мг/дл вища, ніж у жінок у дітородному віці, але рівень сироваткової сечової кислоти у жінок значно збільшується перед настанням менопаузи [4, 34, 52, 67, 68, 91]. (Множинник для переведення значень сироваткової сечової кислоти із мг/дл в мкмоль/л становить 59, 48.) Більше того, призначення терапії естрогенами чоловікам знижу-

вало рівень сироваткової сечової кислоти [62]. Крім отримання результатів NHANES III, проводили дослідження з впливу естрогенпрогестинзамісної терапії (Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study, або HERS) і виявили, що в результаті постменопаузального комбінованого лікування гормонами жінок рівень сироваткової сечової кислоти знизився на 0,2 мг/дл порівняно з плацебо протягом одного року [86]. Також не спостерігалось позитивних гіпоурикемічних ефектів при збільшенні тривалості постменопаузального гормонального лікування понад рік, хоча відмічено позитивну тенденцію [34]. Автори пояснюють це неоднорідним пороговим ефектом менопаузи на рівні сироваткової сечової кислоти.

Про залежність збільшення рівня сироваткової сечової кислоти від віку у жінок повідомлялося у попередніх крос-секційних (зрізові) дослідженнях [4, 60, 91]. Навпаки, рівень сироваткового урату у чоловіків незначно варіював [4, 60, 91]. Дослідження, що включало 3013 жінок – жительок Текумсе (штат Мічиган), [60] та 254 жінок у Великій Британії [91], показали збільшення рівня сироваткового урату після 50 та 54 років з наступним плато. В результаті дослідження 18324 жінок-японок виявлено збільшення рівня сечової кислоти у віці 70 років і старше [4]. Дослідники дійшли висновку, що це може бути наслідком гормональних змін, що супроводжують менопаузу. Більше того, ряд авторів [26, 52, 67, 68] виявили, що більшість випадків подагри у жінок діагностовано після настання менопаузи. А. Е. Нак та співавт. [34] встановили, що рівень сироваткової сечової кислоти збільшувався у жінок від 50 до 59 років і тривав до 70 років та старше. Підвищення рівня зменшувалось після статистичної поправки з урахуванням менопаузального статусу, але залишалось значним і вказувало, що менопауза пояснює значну частину випадків, але не у всіх жінок підтверджено збільшення рівня сироваткової сечової кислоти залежністю від віку. Пов'язане з віком збільшення пояснювали іншими факторами, такими як ниркова функція, застосування діуретичних засобів, АГ, статистику яких наводили вище. Більший вплив цих факторів на ризик подагри серед жінок порівняно з чоловіками може бути вивчений в спеціальних проспективних дослідженнях, присвячених маніфестній подагрі як кінцевому результату [34].

Аналіз даних зазначених праць поставив питання щодо клінічної значущості виявлених відносно невеликих варіацій концентрації сироваткової сечової кислоти та низьку ефективність гормонозамісної терапії за клінічним значенням [30]. Як порівняння можна застосовувати дані про чоловіків у Normative Aging Study (NAS = Дослідження Норм Старіння): кумулятивна захворюваність на подагру з віком значно підвищується тільки після досягнення рівня сироваткового урату 9 мг/дл або більше (4,5 % на рік проти 0,5 % на рік при рівні сироваткового урату між 7 і 8 мг/дл та 0,1 % на рік при рівні менше 7 мг/дл) [13]. Рівень сироваткового урату у дослідженні NAS значно вищий, ніж у жінок у період передменопаузи (середня величина – 3,2 мг/дл) [100]. Такі фактори, як генетична спадковість, особливості дієти, застосування лікарських засобів, супутні розлади або невідомі фактори навколишнього середовища також слід враховувати при поясненні збільшення поширення подагри серед жінок старшого віку (менше 5 % всіх випадків подагри у віці 30–39 років у жінок порівняно з 25–50 % у віці старше 60 років) [53].

Аналізуючи всі кардіоваскулярні патологічні наслідки, в тому числі смерть, інфаркт міокарда в гострому періоді, інсульт та застійну серцеву недостатність, А. М. Strasak та співавт. повідомили про значне збільшення частоти зазначених патологій з підвищенням рівня сироваткового урату на кожний міліграм на декалітр серед 28 613 постменопаузальних жінок старшого віку, яких спостерігали протягом 21 року [90]. Навпаки, J. A. Simon та співавт. [86] не виявили зв'язку між рівнем сироваткового урату та ризиком розвитку патологічних станів коронарних хвороб. Разом з тим в дослідженні HERS не спостерігали захисних ефектів у разі незначного зниження рівня сироваткового урату, індукованого замісною терапією естрогенами та прогестинами. Можливо, збільшення рівня сироваткового урату від 0,34 до 0,36 мг/дл у жінок у післяменопаузальному періоді, що спостерігалось в дослідженні А. Е. Нак та співавт. [34], не було достатнім для

значного підвищення ризику кардіоваскулярного захворювання; необхідний ретельний аналіз усього комплексу факторів, що впливають.

Сироваткова сечова кислота є кількісною характеристикою, на яку останнім часом звертають велику увагу дослідники [1, 43]. Приводом до цього є невизначення її як фактора ризику хвороб або захисного [25, 29, 42, 74]. Разом з тим, якщо раніше дослідники часто вважали її важливою причиною захворювання на подагру та асоціювали з іншими метаболічними розладами, то пізніше ряд авторів дотримуються точки зору, що сироваткова сечова кислота може бути одним з найбільш потужних антиоксидантів в організмі людини [5, 8]. Більше того, значного прогресу щодо розуміння комплексності метаболізму та біологічних функцій сечової кислоти було нещодавно досягнуто в результаті опису ряду генів, що впливають на неї [74]. Однак клінічно важливе значення сечової кислоти та можливість використання її як маркера хвороби залишається питанням наукових дискусій [29].

Генетичний базис метаболізму сечової кислоти детально описано в дослідженнях асоціацій геномного діапазона, який співвідносить результати разового визначення концентрації сечової кислоти з великою кількістю генетичних маркерів [48, 98]. Внаслідок цього підходу отримано результати, хоча вони й ґрунтуються на ключовому припущенні, що разове визначення концентрації сечової кислоти достатнє та адекватне для такої кількісної характеристики. Однак ряд дослідників повідомили, що концентрація сироваткової сечової кислоти свідчить про значну варіабельність навіть в межах одного дня [27] або протягом періодів тривалістю декілька років [32, 51, 70, 71, 102].

Обмеженням генетичних досліджень, зокрема фенотипових властивостей, які неможливо добре відтворити, є відсутність статистичної достовірності, внаслідок чого є шанси продукування хибно-позитивних або хибно-негативних результатів. Більше того, такі дослідження з недостатньою статистичною достовірністю можуть продукувати недооцінені, занижені (систематична помилка дослідження) проценти варіантності, які належать до генетичних факторів визначення фенотипових властивостей організму. Це спостерігається в дослідженнях асоціацій геномного діапазона і дає можливість пояснити не більше кількох процентів варіантності для більшості кількісних характеристик людини, незважаючи на те, що такі дослідження іноді ґрунтуються на понад сотні тисяч проб [28, 57]. Відмінність між високою спадковістю та низьким процентом з'ясованої варіантності, зумовленої генетичними факторами, названа в генетичних дослідженнях «втрачена спадковість», і нині є одним з основних питань в генетиці людини [56, 57, 101]. Приклади «втраченої спадковості» численні, в тому числі і спадковість росту, яка становить близько 95 %, тоді як дані генетичного картографування пояснюють тільки 5 % загальної ростової варіантності [33, 41, 54, 85, 96], або ЦД 2 типу, при якому 18 локусів пояснюють лише 6 % загальної варіантності [57]. Причинами такої розбіжності може бути те, що фенотипові вимірювання не завжди точні [56].

Зазначені аспекти проблеми зумовили генетичне дослідження О. Polašek та співавт. на відносно ізольованій популяції [65]. Для дослідження біологічних ефектів сечової кислоти та гендерних нозологічних особливостей використана генетична епідеміологічна дослідницька програма, виконана на одному з хорватських адриатичних островів [76–80]. Учасниками дослідження були жителі острова Віс, які спочатку брали участь в пілотному дослідженні (2002 р.), а в подальшому – за більш тривалою програмою з генетичного картування [41, 45, 63, 72]. В обох випадках застосовували популяційний підхід, що включав обов'язкове повне інформування місцевої громади, а в подальшому відправлення запрошень поштою. Участь була відкритою для всіх осіб, хто відповів. У 2002 р. участь брали 200 осіб, у 2003 р. – 1057. Тих, хто відповів на обидва запрошення, було включено в дослідження О. Polašek та співавт. [65], в процесі якого визначали два рази рівні сечової кислоти, усереднені в подальшому. При цьому усереднення обох вимірювань підвищувало процент варіантності. Також проводили кореляційний аналіз змін концентрації сечової кислоти в наборі 8 генів, відомих впливом

на неї: PDZK1, GCKR, SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A3, SLC16A9 та SLC22A12 [65].

Населення острова є своєрідною ізольованою популяцією внаслідок генетичної, географічної та частково лінгвістичної ізоляції [76, 97]. Після майже 10 років дослідження цієї популяції описано ряд специфічних популяційних генетичних характеристик [12, 15, 58, 61, 69, 81, 97], а також фактори ризику, зумовлені особливостями епідеміології і навколишнього середовища та впливом поведінкових хвороб [37, 46, 87], що робить острів великим біомедичним дослідницьким ресурсом [82].

О. Polašek та співавт. [65] припустили, що ген SLC17A3 (родина 17-го переносника розчиненої речовини – фосфат натрію, член 3, також відомий як NPT4 - Na(+)/PI копереносник 4) (solute carrier family 17 [sodium phosphate] member 3, відомий як NPT4 - Na(+)/PI cotransporter 4) може виявляти потужний вплив на значні зміни концентрації сироваткової сечової кислоти в повторних вимірюваннях, тоді як інші запропоновані гени не пов'язані з цими змінами. Більше того, хоча у жінок виявлено більшу варіабельність концентрації сироваткової сечової кислоти, дослідження підтвердило ефекти SLC17A3 у жінок, а не у чоловіків.

SLC17A3 належить до великої родини генів – переносників розчинених речовин, втягнених до реабсорбції сечового урату [74]. Однак його роль в уратному метаболізмі потребує подальшого дослідження [74]. Можливо, мутації в цьому гені, які залучають існування AA генотипу, мають потужний вплив на виражені зміни в концентрації сечової кислоти і можуть бути втягненими для підтримання та варіабельності вмісту сироваткової сечової кислоти. Досягненням досліджень у цьому напрямі може бути послідовна оцінка концентрації сечової кислоти в популяції в учасників з усіма трьома можливими генотипами (AA, A/C, або CC для rs9393672 та AA, A/G, та GG для rs942379) [65]. Необхідно, щоб такі дослідження ґрунтувались на множинних вимірах концентрації сечової кислоти і це могло б забезпечити додаткову інформацію про ступінь варіації. Якщо таке дослідження було б виконано з включенням статеві-стратифікованої групи, можна було б пояснити залежність від статі визначення концентрації сечової кислоти, виявленої в ряді попередніх досліджень [5, 11, 42, 48, 98].

Концентрація сироваткової сечової кислоти є висококомплексною ознакою, на яку впливає ряд генів та факторів навколишнього середовища [43, 48, 74, 95, 98]. Один з клінічно важливих дослідницьких напрямів вивчає співвідношення сечової кислоти, подагри, нефролітіазу та метаболічного синдрому [74]. Така комплексність виправдана, бо деякі з генів, залежних від сечової кислоти, були незалежно пов'язані з подагрою [24], тоді як інші не показали будь-якого взаємозв'язку як з метаболічними, так і кардіоваскулярними захворюваннями [89]. Ці результати підтверджують думку про те, що в науковій літературі недостатньо відповідної інформації про фактори, які зумовлюють вміст, обіг, метаболізм, біологічні ефекти сечової кислоти, внаслідок чого деякі характеристики ізольованих популяцій можна розглядати як важливий дослідницький ресурс генетичних впливів [36, 47, 66].

Використання в генетичних дослідженнях середньої величини двох або більше фенотипових вимірювань замість одного, що було застосовано О. Polašek та співавт. стосовно сироваткової сечової кислоти, на їх думку, забезпечує певне підвищення процента ідентифікованої та пояснюваної однонуклеотидним поліморфізмом варіантності в кількісному аналізі певної характеристики. Тобто методичні аспекти дослідження гендерних особливостей генетичних впливів стосовно сечової кислоти могли б зробити певний внесок у вирішення однієї з ключових проблем в генетичній епідеміології – проблеми «втраченої спадковості». Крім того, одним з шляхів вирішення такої проблеми є мета-аналітичні дослідження – потужний механізм вилучення випадкових варіант або контролю із значним покращанням результатів [48] порівняно з такими одноразового дослідження [98].

Таким чином, можна дійти висновку, що існують важливі гендерні дані про особливості гіперурикемії та подагри, зокрема у жінок старшого віку на початку

маніфестації подагричного артриту (однією з основних причин, імовірно, є менопауза як така) було більше супутніх розладів, таких як АГ та ниркова недостатність, а також менше вживання спиртних напоїв. Відмічено, що типова локалізація патології на першому пальці стопи зустрічається рідше, але вони більш схильні приймати діуретичні засоби. Вказані клінічні особливості слід враховувати лікарями загальної практики – сімейної медицини. Гендерні характеристики поліартикулярної подагри неоднозначні. Дослідження підтвердили можливість генетичного базису метаболізму сечової кислоти, що зумовлює певні фенотипові риси організму. Ряд генів відомі впливом на сироваткову сечову кислоту, зокрема PDZK1, GSKR, SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A3, SLC16A9 та SLC22A12.

Список літератури

1. Рудіченко В. М. Гіперурикемія, подагра та хронічні ниркові захворювання – актуальні питання в діяльності лікаря загальної практики (сімейної медицини) // Укр. журн. нефрології та діалізу. – 2011. – №2. – С. 60–71.
2. Тронько М. Д., Марков В. В., Рудіченко В. М., Дерев'яно С. М. Дофамінергічна регуляція ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Контроль секреції альдостерону // Врачеб. дело. – 1994. – №2. – С. 9–15.
3. Agudelo C., Wise C. Crystal-associated arthritis // Clin. Geriatr. Med. – 1998. – Vol. 14 – P. 495–513.
4. Akizuki S. Serum uric acid levels among thirty-four thousand people in Japan // Ann. Rheum. Dis. – 1982. – Vol. 41. – P. 272–274.
5. Alatalo P. I., Koivisto H. M., Hietala J. et al. Gender-dependent impacts of body mass index and moderate alcohol consumption on serum uric acid – an index of oxidant stress status? // Free Radic. Biol. Med. – 2009. – Vol. 46. – P. 1233–1238.
6. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT) // JAMA. – 2000. – Vol. 283. – P. 1967–1975.
7. Arromdee E., Michet C. J., Crowson C. S. et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? // J. Rheumatol. – 2002. – Vol. 29. – P. 2403–2406.
8. Baillie J. K., Bates M. G., Thompson A. A. et al. Endogenous urate production augments plasma antioxidant capacity in healthy lowland subjects exposed to high altitude // Chest. – 2007. – Vol. 131. – P. 1473–1478.
9. Bero L. A., Grilli R., Grimshaw J. M. et al. Closing the gap between research and practice: an overview of systematic reviews of interventions to promote the implementation of research findings. The Cochrane effective practice and organization of care review group // BMJ. – 1998. – Vol. 317. – P. 465–468.
10. Bieber J. D., Terkeltaub R. A. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease // Arthritis Rheum. – 2004. – Vol. 50. – P. 2400–2414.
11. Brandstatter A., Kiechl S., Kollerits B. et al. Sex-specific association of the putative fructose transporter SLC2A9 variants with uric acid levels is modified by BMI // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 1662–1667.
12. Campbell H., Carothers A. D., Rudan I. et al. Effects of genome-wide heterozygosity on a range of biomedically relevant human quantitative traits // Hum. Mol. Genet. – 2007. – Vol. 16. – P. 233–241.
13. Champion E. W., Glynn R. J., DeLabry L. O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study // Am. J. Med. – 1987. – Vol. 82. – P. 421–426.
14. Cappuccio F. P., Stazzullo P., Farinero E., Trevisan M. Uric acid metabolism and tubular sodium handling: results from a population based study // JAMA. – 1993. – Vol. 270. – P. 354–359.
15. Carothers A. D., Rudan I., Kolcic I. et al. Estimating human inbreeding coefficients: comparison of genealogical and marker heterozygosity approaches // Ann. Hum. Genet. – 2006. – Vol. 70. – P. 666–676.
16. Centers for Disease Control and Prevention. NHANES III 1988–94 Reference Manuals and Reports // Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics. – 1996. – P. 1–407.
17. Chang S. J., Chen C. J., Hung H. P. et al. Community-based study in Taiwan aborigines concerning renal dysfunction in gout patients // Scand. J. Rheumatol. – 2004. – Vol. 33. – P. 233–238.
18. Chobanian A. V., Bakris G. L., Black H. R. et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report // JAMA. – 2003. – Vol. 289. – P. 2560–2572.

19. Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W., Curhan G. Obesity, weightchange, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study // *Arch. Intern. Med.* – 2005. – Vol. 165. – P. 742–748.
20. Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W. et al. Alcohol intake and risk of incident gout in men: a prospective study // *Lancet.* – 2004. – Vol. 363. – P. 1277–1281.
21. Choi H. K., Atkinson K., Karlson E. W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 1093–1103.
22. Choi H. K., Curhan G. Beer, liquor, wine, and serum uric acid level – The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheum.* – 2004. – Vol. 50. – P. 1023–1029.
23. Deesomchok U., Tumrasvin T. A clinical comparison of females and males with gouty arthritis // *J. Med. Assoc. Thai.* – 1989. – Vol. 72. – P. 510–515.
24. Dehghan A., Kottgen A., Yang Q. et al. Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 1953–1961.
25. Dehghan A., van Hoek M., Sijbrands E.J. et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes // *Diabetes Care.* – 2008. – Vol. 31. – P. 361–362.
26. De Souza A. W. S., Fernandes V., Ferrari A. J. L. Female gout: clinical and laboratory features // *J. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 32. – P. 2186–2188.
27. Devgun M. S., Dhillon H. S. Importance of diurnal variations on clinical value and interpretation of serum urate measurements // *J. Clin. Pathol.* – 1992. – Vol. 45. – P. 110–113.
28. Dupuis J., Langenberg C., Prokopenko I. et al. New genetic loci implicated in fasting glucose homeostasis and their impact on type 2 diabetes risk // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 105–116.
29. Feig D. I., Kang D. H., Johnson R. J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 1811–1821.
30. Gaffo A. L., Saag K. G. Serum urate, menopause, and postmenopausal hormone use: from eminence to evidence-based medicine // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. 120–121.
31. Gallerani M., Govoni M., Mucinelli M. et al. Seasonal variation in the onset of acute microcrystalline arthritis // *Rheumatology (Oxford).* – 1999. – Vol. 38. – P. 1003–1006.
32. Goldstein R. A., Becker K. L., Moore C. F. Serum urate in healthy men. Intermittent elevations and seasonal effect // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 287. – P. 649–650.
33. Gudbjartsson D. F., Walters G. B., Thorleifsson G. et al. Many sequence variants affecting diversity of adult human height // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 609–615.
34. Hak A. E., Choi H. K. Menopause, postmenopausal hormone use and serum uric acid levels in US women – The Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol. 10. – P. R116–R122.
35. Harrold L. R., Yood R. A., Mikuls T. R. et al. Sex differences in gout epidemiology: evaluation and treatment // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1368–1372.
36. Hicks A. A., Pramstaller P. P., Johansson A. et al. Genetic determinants of circulating sphingolipid concentrations in european populations // *PloS Genet.* – 2009. – Vol. 5. – P. e1000672.
37. Iekovic V., Vitart V., Rudan I. et al. The Eysenck personality factors: Psychometric structure, reliability, heritability and phenotypic and genetic correlations with psychological distress in an isolated Croatian population // *Pers. Individ. Dif.* – 2007. – Vol. 42. – P. 123–133.
38. Jansen Dirken-Heukensfeldt K. J. M., Teunissen T. A. M., van de Lisdonk E. H., Lagro-Janssen A. L. M. Clinical features of women with gout arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2010. – Vol. 29. – P. 575–582.
39. Janssens H. J., van de Lisdonk E. H., Bor H. et al. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care // *Fam. Pract.* – 2003. – Vol. 20. – P. 413–416.
40. Janssens H. J., van de Lisdonk E. H., Janssen M. et al. Gout, not induced by diuretics? A case-control study from primary care // *Ann. Rheum. Dis.* – 2006. – Vol. 65. – P. 1080–1083.
41. Johansson A., Marroni F., Hayward C. et al. Common variants in the JAZF1 gene associated with height identified by linkage and genome-wide association analysis // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. 373–380.
42. Johnson R. J., Gaucher E. A., Sautin Y. Y. et al. The planetary biology of ascorbate and uric acid and their relationship with the epidemic of obesity and cardiovascular disease // *Med. Hypotheses.* – 2008. – Vol. 71. – P. 22–31.
43. Johnson R. J., Tittle S., Cade J. R. et al. Uric acid, evolution and primitive cultures // *Semin. Nephrol.* – 2005. – Vol. 25. – P. 3–8.
44. Kim K. Y., Schumacher H. R., Hunsche E. et al. A literature review of epidemiology and treatment in acute gout // *Clin. Ther.* – 2003. – Vol. 25. – P. 1593–1617.

45. Knezevic A., Polasek O., Gornik O. et al. Variability, heritability and environmental determinants of human plasma N-glycome // *J. Proteome Res.* – 2009. – Vol. 8. – P. 694–701.
46. Kolcic I., Polasek O., Rudan I. Gender differences in spousal household material status estimation // *J. Epidemiol. Community Health.* – 2009. – Vol. 63. – P. 175–176.
47. Kolcic I., Vorko-Jovic A., Salzer B. et al. Metabolic syndrome in a metapopulation of Croatian island isolates // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 585–592.
48. Kolz M., Johnson T., Sanna S. et al. Meta-analysis of 28, 141 individuals identifies common variants within five new loci that influence uric acid concentrations // *PloS Genet.* – 2009. – Vol. 5. – P. e1000504.
49. Kramer H. J., Choi H. K., Atkinson K. et al. The association between gout and nephrolithiasis in men: the health professionals' follow-up study // *Kidney Int.* – 2003. – Vol. 64. – P. 1022–1026.
50. Kramer H. M., Curhan G. The association between gout and nephrolithiasis: the National Health and Nutrition Examination Survey III, 1988–1994 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 37–42.
51. Kuzuya M., Ando F., Iguchi A., Shimokata H. Effect of aging on serum uric acid levels: longitudinal changes in a large Japanese population group // *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci.* – 2002. – Vol. 57. – P. M660–M664.
52. Lally E. V., Ho G., Jr, Kaplan S. R. The clinical spectrum of gouty arthritis in women // *Arch. Intern. Med.* – 1986. – Vol. 146. – P. 2221–2225.
53. Lawrence R. C., Felson D. T., Helmick C. G. et al. National Arthritis Data Workgroup. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States: Part II // *Arthritis Rheum.* – 2007. – Vol. 58. – P. 26–35.
54. Lettre G., Jackson A. U., Gieger C. et al. Identification of ten loci associated with height highlights new biological pathways in human growth // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 584–591.
55. Lin K. C., Lin H. Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among a symptomatic hyperuricemic men in a prospective study // *J. Rheumatol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 1501–1505.
56. Maher B. Personal genomes: The case of the missing heritability. *Nature.* – 2008. – Vol. 456. – P. 18–21.
57. Manolio T. A., Collins F. S., Cox N. J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases // *Nature.* – 2009. – Vol. 461. – P. 747–753.
58. McQuillan R., Leutenegger A. L., Abdel-Rahman R. et al. Runs of homozygosity in European populations // *Am. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 83. – P. 359–372.
59. Meyers O. L., Monteagudo F. S. A comparison of gout in men and women. A 10-year experience // *S. Afr. Med. J.* – 1986. – Vol. 70. – P. 721–723.
60. Mikkelsen W. M., Dodge H. J., Duff I. F., Kato H. Estimates of the prevalence of rheumatic diseases in the population of Tecumseh, Michigan, 1959–60 // *J. Chronic Dis.* – 1967. – Vol. 20. – P. 351–369.
61. Navarro P., Vitart V., Hayward C. et al. Genetic comparison of a Croatian isolate and CEPH European founders // *Genet. Epidemiol.* – 2010. – Vol. 34. – P. 140–145.
62. Nicholls A., Snaith M. L., Scott J. T. Effect of oestrogen therapy on plasma and urinary levels of uric acid // *BMJ.* – 1973. – Vol. 1. – P. 449–451.
63. Pattaro C., Aulchenko Y. S., Isaacs A. et al. Genome-wide linkage analysis of serum creatinine in three isolated European populations // *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 76. – P. 297–306.
64. Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Series 1: programs and collection procedures // *Vital. Health. Stat. 1.* – 1994. – P. 1–407.
65. Polasek O., Jerončić I., Mulić R. et al. Common variants in SLC17A3 gene affect intra-personal variation in serum uric acid levels in longitudinal time series // *Croat. Med. J.* – 2010. – Vol. 51. – P. 32–39.
66. Polasek O., Kolcic I., Smoljanovic A. et al. Demonstrating reduced environmental and genetic diversity in human isolates by analysis of blood lipid levels // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 649–655.
67. Puig J. G., Mateos F. A., Miranda M. E. et al. Purine metabolism in female patients with primary gout // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 1994. – Vol. 370. – P. 69–72.
68. Puig J. G., Michan A. D., Jimenez M. L. et al. Female gout. Clinical spectrum and uric acid metabolism // *Arch. Intern. Med.* – 1991. – Vol. 151. – P. 726–732.
69. Pulanic D., Polasek O., Petrovec M. et al. Effects of isolation and inbreeding on human quantitative traits: an example of biochemical markers of hemostasis and inflammation // *Hum. Biol.* – 2008. – Vol. 80. – P. 513–533.

70. Rahe R. H., Rubin R. T., Arthur R. J. The three investigators study. Serum uric acid, cholesterol, and cortisol variability during stresses of everyday life // *Psychosom. Med.* – 1974. – Vol. 36. – P. 258–268.
71. Rahe R. H., Rubin R. T., Arthur R. J., Clark B. R. Serum uric acid and cholesterol variability. A comprehensive view of underwater demolition team training // *JAMA.* – 1968. – Vol. 206. – P. 2875–2880.
72. Repapi E., Sayers I., Wain L. V. et al. Genome-wide association study identifies five loci associated with lung function // *Nat. Genet.* – 2010. – Vol. 42. – P. 36–44.
73. Reyes D., Lew S. Q., Kimmel P. L. Gender differences in hypertension and kidney disease // *Med. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 89. – P. 613–630.
74. Riches P. L., Wright A. F., Ralston S. H. Recent insights into the pathogenesis of hyperuricaemia and gout // *Hum. Mol. Genet.* – 2009. – Vol. 18. – P. R177–R184.
75. Rott K. T., Agudelo C. A. Gout // *JAMA.* – 2003. – Vol. 289. – P. 2857–2860.
76. Rudan I. Health effects of human population isolation and admixture // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 526–531.
77. Rudan I. The land of 1000 islands // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 523–525.
78. Rudan I., Biloglav Z., Carothers A. D. et al. Strategy for mapping quantitative trait loci (QTL) by using human metapopulations // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 532–542.
79. Rudan I., Biloglav Z., Vorko-Jovic A. et al. Effects of inbreeding, endogamy, genetic admixture, and outbreeding on human health: a (1001 Dalmatians) study // *Croat. Med. J.* – 2006. – Vol. 47. – P. 601–610.
80. Rudan I., Campbell H., Rudan P. Genetic epidemiological studies of eastern Adriatic Island isolates, Croatia: objective and strategies // *Coll. Antropol.* – 1999. – Vol. 23. – P. 531–546.
81. Rudan I., Carothers A. D., Polasek O. et al. Quantifying the increase in average human heterozygosity due to urbanisation // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2008. – Vol. 16. – P. 1097–1102.
82. Rudan I., Marusic A., Jankovic S. et al. “10001 dalmatians”: Croatia launches its national biobank // *Croat. Med. J.* – 2009. – Vol. 50. – P. 4–6.
83. Rudichenko V. M., Beierwaltes W. H. Vasopressin induced renal vasodilation is eliminated by nitric oxide synthesis inhibition but not by V₁ receptor blockade // *The FASEB J.* – 1994. – Vol. 8. – P. 825.
84. Saag K. G., Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout // *Arthritis Res. Ther.* – 2006. – Vol. 8 (Suppl. 1). – P. S2.
85. Sanna S., Jackson A. U., Nagaraja R. et al. Common variants in the GDF5-UQCC region are associated with variation in human height // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 198–203.
86. Simon J. A., Lin F., Vittinghoff E., Bittner V. The relation of postmenopausal hormone therapy to serum uric acid and the risk of coronary heart disease events: the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) // *Ann. Epidemiol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 138–145.
87. Smoljanovic A., Vorko-Jovic A., Kolcic I. et al. Micro-scale socioeconomic inequalities and health indicators in a small isolated community of Vis Island, Croatia // *Croat. Med. J.* – 2007. – Vol. 48. – P. 734–740.
88. St Onge M. P., Keller K. L., Heymsfield S. B. Changes in childhood food consumption patterns: a cause for concern in light of increasing body weights // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2003. – Vol. 78. – P. 1068–1073.
89. Stark K., Reinhard W., Grassl M. et al. Common polymorphisms influencing serum uric acid levels contribute to susceptibility to gout, but not to coronary artery disease // *PloS One.* – 2009. – Vol. 4. – P. e7729.
90. Strasak A. M., Kelleher C. C., Brant L. J. et al. Serum uric acid is an independent predictor for all major forms of cardiovascular death in 28, 613 elderly women: a prospective 21-year follow-up study // *Int. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 125. – P. 232–239.
91. Sturge R. A., Scott J. T., Kennedy A. C. et al. Serum uric acid in England and Scotland // *Ann. Rheum. Dis.* – 1977. – Vol. 36. – P. 420–427.
92. Sumino H., Ichikawa S., Kanda T. et al. Reduction of serum uric acid by hormone replacement therapy in postmenopausal women with hyperuricaemia // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 650.
93. Terkeltaub R. A. Gout: Epidemiology, pathology and pathogenesis // Klippel J. H., Crofford L., Stone J. H. et al. *Primer on the rheumatic disease*, 12th edn. – Atlanta: Arthritis Foundation, 2001. – P. 307–312.
94. Tikley M. Risk factors for gout: a hospital-based study in urban black South Africans // *Rev. Rhum. Engl. Ed.* – 1998. – Vol. 65. – P. 225–231.
95. Van der Harst P., Bakker S. J., de Boer R. A. et al. Replication of the five novel loci for uric acid concentrations and potential mediating mechanisms // *Hum. Mol. Genet.* – 2010. – Vol. 19. – P. 387–395.

96. *Visscher P. M.* Sizing up human height variation // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 489–490.
97. *Vitart V., Biloglav Z., Hayward C.* et al. 3000 years of solitude: extreme differentiation in the island isolates of Dalmatia, Croatia // *Eur. J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol. 14. – P. 478–487.
98. *Vitart V., Rudan I., Hayward C.* et al. SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout // *Nat. Genet.* – 2008. – Vol. 40. – P. 437–442.
99. *Wallace K. L., Riedel A. A., Joseph-Ridge N., Wortmann R.* Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adults in a managed care population // *J. Rheumatol.* – 2004. – Vol. 31. – P. 1582–1587.
100. *Wingrove C. S., Walton C., Stevenson J. C.* The effect of menopause on serum uric acid levels in non-obese healthy women // *Metabolism.* – 1998. – Vol. 47. – P. 435–438.
101. *Wray N. R., Goddard M. E., Visscher P. M.* Prediction of individual genetic risk of complex disease // *Curr. Opin. Genet. Dev.* – 2008. – Vol. 18. – P. 257–263.
102. *Yu K. H., Luo S. F., Tsai W. P., Huang Y. Y.* Intermittent elevation of serum urate and 24-hour urinary uric acid excretion // *Rheumatology.* – 2004. – Vol. 43. – P. 1541–1545.

УЧИТЫВАНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ПОДАГРЫ И ГЕНДЕРНЫХ
НОЗОЛОГИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ В ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ВРАЧА ОБЩЕЙ
ПРАКТИКИ – СЕМЕЙНОЙ МЕДИЦИНЫ

В. М. Рудиченко (Киев)

Проанализированы гендерные данные об особенностях гиперурикемии и подагры, в частности у женщин старшего возраста, в начале манифестации подагрического артрита (одной из основных причин, вероятно, является менопауза как таковая). Выявлено, что у них большее количество сопутствующих нарушений, таких как артериальная гипертензия и почечная недостаточность, а также они употребляют меньше спиртных напитков. Было отмечено, что типичная локализация патологии на первом пальце стопы редко встречалась у женщин, но они более склонны принимать диуретические средства. Указанные клинические особенности необходимо учитывать в деятельности врачей общей практики – семейной медицины. Гендерные характеристики полиартикулярной подагры неоднозначны. Исследования подтвердили возможность генетического базиса метаболизма мочевой кислоты, что обуславливает определённые фенотипические признаки организма. Ряд генов известно влиянием на сывороточную мочевую кислоту, в частности PDZK1, GCKR, SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A3, SLC16A9 и SLC22A12. Однако сделанные в исследованиях выводы подтверждают необходимость продолжения научного изучения значения разных факторов гендерных отличий.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, подагра, гендерные особенности, артериальная гипертензия, поражение почек.

IMPORTANCE OF THE HYPERURICAEMIA, GOUT AND GENDER NOSOLOGICAL
FEATURES IN THE ACTIVITY OF GENERAL PRACTITIONER – FAMILY DOCTOR

V. M. Rudichenko (Kiev)

National Medical University named after O. O. Bogomolets

In this article there were analyzed gender data about features of hyperuricaemia and gout: women are much older at the onset of gout arthritis (one of main reasons, probably, makes menopause by itself), have more associated comorbid diseases as hypertension and kidney failure and drinks less alcoholic beverages. It was noticed, that typical localisation of the lesion on the first toe is less often in women, and women are more inclined to use diuretics among medical drugs. Abovementioned clinical features are of some importance for the broad activity of general practitioners – family doctors. Gender features of polyarthicular gout are not uniformed. Scientific researches confirmed possibility of the genetic basis of the uric acid metabolism, which influences some phenotypical features of the organism. Several genes are known for their influence on serum uric acid: PDZK1, GCKR, SLC2A9, ABCG2, LRRC16A, SLC17A3, SLC16A9 and SLC22A12. However, conclusions of the research works confirm the necessity of scientific clarification of the importance of different factors of gender differences.

Key words: uric acid, hyperuricaemia, gout, gender differences, arterial hypertension, kidney lesion.