

GOUT NEPHROPATHY: CHOICE OF INITIAL THERAPY IN A COMORBID PATIENT

Poltava State Medical University (Poltava, Ukraine)

maksym.tkachenko@i.ua

The increase in the prevalence of gout leads to an increase in the frequency of concomitant diseases associated with a persistent increase in the level of uric acid (UA), the degree of decompensation associated with the frequency of arthritis exacerbations. A complex cascade of events is formed the pathogenetic mechanisms of which are closely related to the progress of each of its components. Ukrainian and international recommendations define the standards for the treatment of gouty arthritis, which provide for the mandatory achievement of the target level of UA in the blood serum. The need for a steady decrease to the target level is justified by the desire to influence the process of UA dissolution, the violation of which leads to the formation of urate crystals with their subsequent deposition in the joint cavity and soft tissues, exacerbation of arthritis and an increase in the probability of an undesirable result. Hypouricemic therapy is a mandatory component of standard drug therapy for patients with gout. The literature provides data on the severe febuxostat advantages over other hypouricemic agents. This work aimed to determine the possibility of obtaining a clinical and laboratory effect in a short time after the start of febuxostat therapy (up to 3 months) in patients with gouty nephropathy who have concomitant pathology. Achieving normouricemia in a patient with gout and comorbidities is essential for controlling the course of gout, preventing new gout attacks, and reducing the threat to life and health caused by comorbidities. Analysis of the use of febuxostat in our patients demonstrated the achievement of target values or a significant reduction in UA levels within 3 months of therapy.

Key words: gouty nephropathy, febuxostat, comorbidity.

Connection of the publication with planned research works. The work is a fragment of the SRW: «Features of the course, prognosis and treatment of comorbid diseases in the pathology of internal organs, taking into account genetic, age and gender aspects» (state registration number 0118U004461).

Introduction. Gout is one of the most common inflammatory diseases of the joints, which is often accompanied by comorbid pathology, most often diseases of the cardiovascular system and metabolic disorders [1, 2, 3, 4]. This fact reflects the influence of hyperuricemia and the lack of compensation for purine metabolism disorders [5]. The increase in the prevalence of gout leads to an increase in the frequency of concomitant diseases associated with a persistent increase in the level of uric acid (UA), the degree of decompensation associated with the frequency of arthritis exacerbations [6, 7]. A complex cascade of events is formed, the pathogenetic mechanisms of which are closely related to the progress of each of its components.

Most researchers explain the lack of effective control of purine metabolism in gout by the low adherence of patients to treatment [8, 9, 10]. This idea led to the formation of the concept of insufficient use of hypouricemic therapy and, as a result, to the lack of control for the disease and the possibility of preventing the deterioration of the general state of the patient's health, which is mainly due to the progression of concomitant pathology.

Ukrainian and international recommendations define the standards for the treatment of gouty arthritis, which provide for the mandatory achievement of the target level of UA in the blood serum. The need for a steady decrease to the target level is justified by the desire to influence the process of UA dissolution, the violation of which leads to the formation of urate crystals with their subsequent deposition in the joint cavity and soft tissues, exacerbation of arthritis and an increase in the

probability of an undesirable result. Many retrospective studies demonstrate a low frequency of timely appointments of hypouricemic therapy, inefficient dosage, which does not allow for reaching the target levels of UA in blood serum and effectively controlling the disease [11, 12].

Hypouricemic therapy is a mandatory component of standard drug therapy for patients with gout, and a relatively new selective xanthine oxidase inhibitor (febuxostat) is an effective means of reducing serum UA levels in this disease.

The literature provides data on the severe febuxostat advantages over other hypouricemic agents. The drug allows you to reach the target values of UA at a starting dose of ≤ 80 mg, and even in cases of previous insufficient effectiveness of allopurinol. Febuxostat dose titration is not required in gout patients with impaired renal function. Therapeutic drug doses are approved with a moderate decrease in glomerular filtration rate (GFR) up to 30 ml/min/1.73 m² and have a nephroprotective effect. There are reports on the cardiovascular safety of febuxostat compared to allopurinol [13, 14]. Complete control of the course of gout by achieving and maintaining target levels of UA is a real but challenging task, especially in patients with comorbidities [14].

This work aimed to determine the possibility of obtaining a clinical and laboratory effect in a short time after the start of febuxostat therapy (up to 3 months) in patients with gouty nephropathy who have concomitant pathology.

Object and research methods. A study of the efficacy and safety of febuxostat (tablets of 80 or 120 mg) was conducted in gout patients with concomitant diseases treated at the regional treatment and diagnostic rheumatology center of the Municipal Enterprise M.V.Sklifosovsky Poltava Regional Hospital of Poltava Regional Council. Inclusion criteria for the study: men and women over 18 years of age with a diagnosis of gout, meeting the 2019 ACR/EULAR (American College

of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) classification criteria, who required replacement of primary hypouricemic therapy with febuxostat from various reasons such as the presence of kidney function disorders (mild and moderate renal failure), the development of adverse reactions against the background of the use of allopurinol, the inability to achieve the target level of UA when using the maximum permissible doses of allopurinol. The study was conducted following the principles of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical Principles of Medical Research Involving Human Subjects» (amended in October 2013). Written informed consent was obtained from all patients participating in the study.

Exclusion criteria from the study: the presence of contraindications to taking febuxostat, listed in the instructions for medical use; uncontrolled arterial hypertension (AH), ischemic heart disease, ischemic stroke; reduction of GFR > 2 norms; decompensated diabetes (DM; serum level of glycosylated hemoglobin – HbA1c >7%); chronic heart failure (CHF) >III FC stage NYHA (New York Heart Association), the presence of diseases that prevent the performance of research procedures; simultaneous patient participation in any other clinical trial. Patients did not meet the inclusion criteria if they had not previously received allopurinol as a first-line hypouricemic drug.

The main initial characteristics of the patients included in the study (n=63) are presented in table 1.

Table 1 – Characteristics of patients with gout

Indicator	Value
Age, years	55,7
Weight, kg,	91,4
Duration of illness, years,	6
BMI (kg/m ²),	31
Excess weight, n (%)	18 (28,6)
Obesity, n (%)	31 (49,2)
CKD, n (%),	42 (66,6)
in particular:	
stage II	23 (54,76)
stage III	10 (23,8)
Cardiovascular pathology, (%),	65 (76,5)
in particular:	
AH	43 (50,6)
CHD	20,6
angina pectoris	5 (5,9)
arrhythmia	6 (7)
stroke	3 (3,5)
MI	2 (2,4)
thrombosis	1 (1,2)
Persons older than 65 years with cardiovascular pathology, n (%)	7 (35)
Type 2 diabetes, n (%)	16 (18,8)
Tophus, n (%)	9 (10,6)
Concomitant therapy, n (%):	
NSAIDs	40 (63,5)
colchicine	5 (7,9)
hypotensive agents	43 (63,3)
statins	45 (70,8)
diuretics	10 (6,3)
ASA	20 (31,7)

Notes: MI – myocardial infarction; ASA – acetylsalicylic acid.

The study included 63 patients with gout who received febuxostat as hypouricemic therapy. Among them were 50 (79.4%) men and 13 (20.6%) women. The average age of the patients was 55.7 years, the average duration of gouty arthritis was 6 years. Previous treatment with allopurinol was carried out in an average dose of 198.8±92.2 mg per day and did not provide the target values of UA. BMI of the patients was defined as excess, its average value was 31 kg/m². 5 (7.9%) patients had a normal BMI, 18 (28.6%) were overweight, and 31 (49.2%) were obese. 42 (66.6%) patients were diagnosed with chronic kidney disease (CKD), 23 (54.76%) of them had stage II, and 10 (23.8%) had stage III.

The observation period was 3 months, during which the possibility of patients achieving the target level of UA (≤360 μmol/l) was evaluated. Treatment was carried out following the principles outlined in the ACR/EULAR clinical guidelines, febuxostat was prescribed at a starting dose of 80 mg daily.

The effectiveness and safety of the therapy were evaluated at inclusion in the study (day 0), after 1.5 months (scheduled visit) and 3 months (completion of the study). During the visits, a physical examination, a general blood test, and a general urinalysis were performed; the level of CRP, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), cholesterol, creatinine, GFR (CKD-EPI) was determined at the time of inclusion and completion of the study visits. To assess the metabolic status of patients, body mass index (BMI) was determined using the WHO classification.

The statistical computer program Statistics 23 (StatSoft Inc., USA) was used to evaluate the obtained data. The results are presented in the form of mean values and mean squared deviations (M±SD) for quantitative traits with normal distribution, in other cases – in the form of median and interquartile range. In the process of data processing, methods of descriptive statistics were used to compare two independent groups on a quantitative basis – the Mann-Whitney test. Differences were considered significant at p<0.05.

Research results and their discussion. According to the research data, it was established that the most common concomitant pathology was cardiovascular disease (73.4%). Hypertension was detected in half of the patients, CHD was in second place in frequency (20.6%), mainly affecting people younger than 65 years old (n=13). We did not note significant differences in the level of UA in patients with and without hypertension, its average level was 447 and 431 μmol/l, respectively (p=0.6352). Also, no differences were found in the level of UA in blood serum in patients with diabetes and in patients without carbohydrate metabolism disorders: the average level of UA is 457 and 435 μmol/l, respectively (p=0.8856). The lack of compensation for the imbalance of purine metabolism led to the formation of tophi in every 9 patients with a relatively short duration of the disease. The initial concentration of UA reached 440 μmol/l. For the prevention of arthritis exacerbations, 40 (63.5%) patients received nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), mainly meloxicam (21.5%), less often – tenoxicam, nimesulide, celecoxib, etc., 5 (7.9%) – colchicine, in the presence of stage III CKD, the specified therapy was not carried out.

To prevent an acute gout attack, nonsteroidal anti-inflammatory drugs or colchicine 0.5 mg per day were

prescribed, depending on the patient's clinical status. Hypotensive drugs (63.3% of patients) and statins (70.8%) were used to treat concomitant diseases. 10 patients took diuretics (hydrochlorothiazide) to treat hypertension as part of complex drugs, 20 – low doses of ASA, which could affect the total level of UA in blood serum.

Six patients reached the target UA level within 1.5 months of treatment. In 19 (30%) patients, the UA level decreased to $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ after 3 months of therapy. In individual patients, exacerbations of gout were noted in the first 2 months of treatment and were characterized by less activity of joint syndrome.

All patients with stage III CKD, except for 2 patients, did not reach the target levels of UA, although the UA level in this subgroup significantly decreased during the 3 months of treatment, its average indicator decreased from 440 to 387 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.00078$). In the subgroup of patients with stage II CKD, in about a third of cases (26.9%), the UA level of 360 $\mu\text{mol/l}$ was reached. As a result of the study, a significant decrease in UA concentration was noted in these patients, and its average level decreased from 440 to 405 $\mu\text{mol/l}$ ($p=0.0001$). Compensation of purine metabolism caused a decrease in laboratory indicators of disease activity, which reflected the stabilization of clinical manifestations of the joint syndrome. The average level of CRP during the study decreased from 7 [1; 17] to 4 [1; 16] mg/l ($p=0.0008$), and ESR – from 20 [8; 34] to 15 [8; 24] mm/h ($p=0.0009$).

To assess the treatment's safety, serum creatinine, GFR, ALT, and AST were compared at the beginning of observation and after 3 months of taking febuxostat. At the same time, no significant differences in the specified indicators were found ($p>0.05$). In none of the patients deviations of ALT and AST levels from the norm were recorded during the entire course of treatment. Good tolerability of the drug was noted. Hypersensitivity reactions, as well as any other undesirable phenomena, were not observed during the study.

Gout is closely related to the development and progression of cardiovascular, metabolic disorders (including metabolic syndrome, MS) and diabetes, as well as CKD. It is known that hyperuricemia is one of the main risk factors for endothelial dysfunction, which, in turn, contributes to the development of arterial hypertension and damage to target organs [15]. Regardless of hypertension, an increase in the level of UA in the blood serum affects the endothelium and vascular smooth muscle cells, leading to microvascular damage to the kidneys [16, 17, 18]. At the same time, the development of CKD can be caused by many different reasons, but the most significant contribution is decompensated hypertension, diabetes and/or MS, as well as uncontrolled hyperuricemia. When the mentioned nosologies are combined, the risk of conditions affecting the patient's prognosis and life increases several times. The presence of CKD, DM and/or hypertension significantly reduces the speed of reaching target levels of UA and increases the frequency of new cases of gout attacks, each of which increases the severity of inflammation, as well as the risk of cardiovascular disasters and death [5, 14]. Thus, achieving normouricemia in a patient with gout and comorbidities is important not only for controlling the

course of gout and for preventing new gout attacks but also for reducing the threat to life and health caused by comorbidities. The occurrence of adverse events limits the use of allopurinol as first-line therapy in some patients with gout, most often skin reactions of varying degrees of severity [19]. In addition, using allopurinol as a means of hypouricemic therapy in patients with gout and concomitant CKD requires careful selection of the dose. As practice shows, patients with gout are often prescribed minimal and inadequate doses of allopurinol [9, 20]. The effective (from the point of view of achieving the target UA level) and safe dose of allopurinol continues to be debated [21, 22]. Lack of adequate correction of disorders of purine metabolism in patients with gout leads to an uncontrolled course of the disease, an increase in the frequency of exacerbations. Careful adherence to the rule of «treatment until goal achievement» in gout following basic rheumatological principles is a problem of clinical practice [23]. Analysis of the use of febuxostat in our patients demonstrated the achievement of target values or a significant reduction in UA levels within 3 months of therapy, which corresponds to data on its effectiveness obtained in clinical studies and actual practice [24]. For patients with an unsatisfactory response to allopurinol therapy or its intolerance, as well as for patients with impaired renal function (mild and moderate renal failure), the use of febuxostat is proposed as an alternative therapy reduces the level of uric acid [22, 25].

Among patients with concomitant stage III CKD, there were more older people than among patients with stage II CKD, but no significant age differences were found in these subgroups (average age was 62 and 58 years, respectively ($p>0.05$)). A decrease in the level of UA with adequate hypouricemic therapy in subgroups of patients with CKD II and III stages has a great prognostic value due to the definite possibility of reducing functional disorders with continued treatment [26].

In the studies of recent years, there has been a lot of data on the importance of maintaining normouricemia for reducing the risk of cardiovascular disasters [27]. For the first time, an important conclusion was made about the possible formation of a «withdrawal syndrome» of hypouricemic drugs, with an increased risk of developing cardiovascular events, which requires certain evidence, but confirms the need for long-term effective and stable urate-lowering therapy to obtain the maximum effect on all pathogenetic links of a patient with gout [2 -30].

The FEATHER and FREED studies found no difference in mortality between the febuxostat and allopurinol groups. The conclusion of the FREED study is important for the choice of further treatment tactics for gout patients with comorbid pathology. The ongoing FAST study has confirmed the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in gout treatment [31]. No differences in the frequency of adverse cardiovascular events were found between the two xanthine oxidase inhibitors [32].

A decrease in the activity of rheumatic diseases and the risk of exacerbations is associated with a decrease in ESR and CRP levels. Criteria for gout activity are still being developed. Complex evaluation systems are proposed, which include clinical parameters, UA level, but ESR and CRP levels are not included in these parameters [33].

In some studies, the relationship between gout and laboratory activity was noted [34]. However, in modern cardiology, systemic inflammation activity is considered an essential component of overall cardiovascular risk. In our study, hypouricemic treatment with febuxostat for 6 weeks resulted in a statistically significant decrease in ESR and CRP levels. The obtained results are consistent with the data of many authors [14] about the effective control of UA concentration by febuxostat, which was correlated with a decrease in the level of CRP. The finding of increased insulin sensitivity after 12 weeks of treatment with febuxostat is promising. An increase in the level of UA and inflammatory changes is associated with an increase in mortality risk [14]. Thus, the control of inflammation, which was achieved in a short time after the start of febuxostat therapy, and the prevention of gout attacks due to the main urate-lowering effect of the drug, determine the feasibility of its choice for the treatment of a comorbid patient with gout.

It is achieving the target level of UA in 6 patients 1.5 months after starting febuxostat and in a quarter of patients after 3 months therapy demonstrates its powerful hypouricemic effect, which provides an early

response to treatment. Our conclusions are supported by studies showing not only early clinical efficacy (after 4 weeks of therapy), but also high chances of achieving UA target values in the early stages of treatment [35].

In our cohort of patients, no adverse events were registered, which may be primarily related to the pharmacokinetic features of the drug's metabolism and causes the absence of the need for dose titration in patients with renal insufficiency and in elderly patients [34, 35].

Conclusions. Hypouricemic therapy with febuxostat for 6 weeks leads to a statistically significant decrease in UA, ESR, and CRP levels. Using febuxostat in patients with gout and comorbidities is safe and provides the opportunity to quickly achieve a clinical and laboratory effect without dose titration. The presence of gouty nephropathy in comorbid patients greatly complicates the achievement of target levels of UA.

Prospects for further research. Further research is needed to study the medical management of patients with gouty nephropathy and accompanying pathology and to develop criteria for the quality of medical care based on these data.

References

- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A casecontrol study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem150.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer healthrelated quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1310-6. DOI: 10.1136/ard.2007.081604.
- Wallace KL, Riedel AA, 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 Aug;31(8):1582-7.
- Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricaemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1859-64.
- Zhdan VM, Kitura OYe, Kitura YeM, Babanina MYu, Tkachenko MV Hyperuricemia and arterial hypertension in general practice. *Materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Akademicheskaya nauka – problemy i dostizheniya*; 2014 Dec 1-2; North Charleston, USA; 2014;3:46-49. [in Ukrainian]
- Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 May 20;12:103. DOI: 10.1186/1471-2474-12-103.
- Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr;74:8-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
- Harrold LR, Mazor KM, Velten S, Ockene IS, Yood RA. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Illn*. 2010 Dec;6(4):263-71. DOI: 10.1177/1742395310378761.
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1490-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200801.
- Jeyaruban A, Soden M, Larkins S. General practitioners' perspectives on the management of gout: a qualitative study. *Postgrad Med J*. 2016 Oct;92(1092):603-7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133920.
- Keenan RT. Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):430-41. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011.
- Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30. DOI: 10.1093/rheumatology/kex521.
- Zhdan VM, Kitura Ole, Kitura YeM, Babanina Mlu, Tkachenko MV. Hiperurykemiia i arterialna hipertenziiia u zahalnoликarskii praktysii. *Simeina medytsyna*. 2015;4(60):48-50. [in Ukrainian].
- Tkachenko MV. Hipourykemichna terapiia dlia profilaktyky ta likuvannia podahry: aktualnyi stan problemy. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017;4(62):197-203. [in Ukrainian].
- WHO. International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5-7. Geneva: WHO; 1997.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-62. DOI: 10.1681/ASN.2005050572.
- Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. Sep-Oct 2005;25(5):425-33. DOI: 10.1159/000087713.
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang D-H, Finch J, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Zhdan VM, Shylkina LM, Babanina Mlu, Kitura YeM, Tkachenko MV, Kyrian OA, et al. Mulytdystsyplinarnyi pidkhid do diahnostryky hiperurykemichnoho syndromu yak proiavu polimorbidnoi patolohii v praktysii simeinoho likaria. *Materialy Vseukr. nauk.-prak. konf. Profilaktyka, diahnostryka i likuvannia v praktysii simeinoho likaria*; 2016 Kvit 20-21; Kharkiv. Kharkiv: Skhidnoievropeyskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoy medytsyny; 2016;1:10-11. [in Ukrainian].
- Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, Pandya BJ, Dabbous O, Krishnan E. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol*. 2011 Aug 3;12:36. DOI: 10.1186/1471-2369-12-36.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1646-50.
- Zhdan VM, Tkachenko MV, Babanina Mlu, Volchenko HV, Kitura YeM. Otsinka vplyvu alopuryynolu na funktsiiu nyro. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2019;1(67):51-55. [in Ukrainian].

24. Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2): 188-94. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457.
25. Hisatome I, Li P, Miake M, Taufiq F, Mahati E, Maharani N, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia. *Circ J*. 2021 Jan 25; 85(2):130-8. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.
26. Bubb MR. Excess deaths upon cessation of xanthine oxidase inhibitor treatment-Data from the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial: Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Aug;71(8):1391-2. DOI: 10.1002/art.40914.
27. Johnson TA, Kamatani N, Kuwabara M. Xanthine oxidase inhibitor withdrawal syndrome? Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Nov;71(11):1966-7. DOI: 10.1002/art.41066.
28. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail*. 2015 Aug;3(8):647-53. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.008.
29. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014 Jul 10;4(7):e005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
30. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Med Princ Pract*. 2021;30(2):122-30. DOI: 10.1159/000512178.
31. Scire CA, Carrara G, Viroli C, Cimmino MA, Taylor WJ, Manara M, et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016 Oct;68(10):1530-7. DOI: 10.1002/acr.22844.
32. Bao H, Qi Y, Wei B, Ma B, Wang Y, Xu Y. Severe erosive lesion of the glenoid in gouty shoulder arthritis: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord*. 2021 Apr 12;22(1):343. DOI: 10.1186/s12891-021-04217-5.
33. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effect of febuxostat on insulin resistance and expression of highly sensitive C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int*. 2017 Feb;37(2):299-303. DOI: 10.1007/s00296-016-3612-2.
34. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: an evidencebased update. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jan 10;57(1):58. DOI: 10.3390/medicina57010058.
35. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for the treatment of chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD008653. DOI: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.

ПОДАГРИЧНА НЕФРОПАТІЯ: ВИБІР СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ У КОМОРБІДНОГО ПАЦІЄНТА

Ждан В. М., Ткаченко М. В., Бабаніна М. Ю., Волченко Г. В., Кітура Є. М., Кир'ян О. А.

Резюме. Подагра – одне із найпоширеніших запальних захворювань суглобів, яке нерідко супроводжується коморбідною патологією, найчастіше захворюваннями серцево-судинної системи та метаболічними розладами. Цей факт відображає вплив гіперурикемії та відсутність компенсації порушення пуринового обміну. Більшість дослідників пояснюють відсутність ефективного контролю пуринового обміну при подагрі низькою прихильністю пацієнтів до лікування. Ця ідея призвела до формування концепції недостатнього використання гіпоурикемічної терапії і, як наслідок, до відсутності контролю за перебігом захворювання і можливості запобігти погіршенню загального стану здоров'я пацієнта, що багато в чому обумовлене прогресуванням супутньої патології. Багато ретроспективних досліджень демонструють низьку частоту своєчасного призначення гіпоурикемічної терапії, неефективне дозування, що не дозволяє досягати цільових рівней СК в сироватці крові і ефективно контролювати захворювання. Фебуксостат є ефективним засобом для зниження рівня СК у сироватці крові при цьому захворюванні. У літературі наводяться дані про серйозні переваги фебуксостату над іншими гіпоурикемічними засобами.

Метою цієї роботи було визначення можливості отримання клінічного та лабораторного ефекту в короткі терміни після початку терапії фебуксостатом (до 3 місяців) у пацієнтів з подагричною нефропатією, які мають супутню патологію.

Проведено дослідження ефективності та безпеки фебуксостату (таблетки по 80 або 120 мг) у хворих на подагру із супутніми захворюваннями. Період спостереження становив 3 місяці, протягом цього часу оцінювали можливість досягнення пацієнтами цільового рівня СК (≤ 360 мкмоль/л). Цільового рівня СК протягом 1,5 місяця лікування досягли 6 пацієнтів. У 19 (30%) пацієнта рівень СК знизився до ≤ 360 мкмоль/л через 3 місяці терапії. Загострення подагри відзначені в перші 2 місяці терапії у поодиноких пацієнтів і характеризувалися меншою активністю суглобового синдрому. Відомо, що гіперурикемія – один із основних факторів ризику виникнення ендотеліальної дисфункції, яка, у свою чергу, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та пошкодженню органів-мішеней. Незалежно від АГ, підвищення рівня СК у сироватці крові впливає на клітини ендотелію та гладкої мускулатури судин, призводячи до формування мікросудинного ушкодження нирок. За нашими даними наявність ХХН, ЦД та/або АГ значно знижує швидкість досягнення цільових рівней СК та збільшує частоту нових випадків подагричних атак, кожна з яких посилює вираженість запалення, а також ризик серцево-судинних катастроф та смерті.

Досягнення цільового рівня СК у 6 пацієнтів через 1,5 місяці після початку прийому фебуксостату і у чверті хворих після 3 міс. терапії демонструє його потужний гіпоурикемічний ефект, що забезпечує ранню відповідь на лікування.

Ключові слова: подагрична нефропатія, фебуксостат, коморбідність.

GOUT NEPHROPATHY: CHOICE OF INITIAL THERAPY IN A COMORBID PATIENT

Zhdan V. M., Tkachenko M. V., Babanina M. Yu., Volchenko G. V., Kitura Ye. M., Kyrian O. A.

Abstract. Gout is one of the most common inflammatory diseases of the joints, which is often accompanied by comorbid pathology, most often diseases of the cardiovascular system and metabolic disorders. This fact reflects the influence of hyperuricemia and the lack of compensation for purine metabolism disorders. Most researchers explain the lack of effective control of purine metabolism in gout with patients' low adherence to treatment. This idea led to the formation of the concept of insufficient use of hypouricemic therapy and, as a result, to the lack of

control over the course of the disease and the possibility of preventing the deterioration of the general state of the patient's health, which is largely due to the progression of concomitant pathology. Many retrospective studies demonstrate a low frequency of timely appointment of hypouricemic therapy, inefficient dosage, which does not allow to reach target levels of SC in blood serum and effectively control the disease. Febuxostat is an effective means of reducing the level of SC in the blood serum in this disease. The literature provides data on the serious advantages of febuxostat over other hypouricemic agents.

The purpose of this work was to study the possibility of obtaining a clinical and laboratory effect in a short time after the start of febuxostat therapy (up to 3 months) in patients with gouty nephropathy who have concomitant pathology.

A study of the efficacy and safety of febuxostat (tablets of 80 or 120 mg) was conducted in gout patients with concomitant diseases. The observation period was 3 months, during which time the possibility of patients achieving the target level of SC ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) was evaluated. 6 patients reached the target SC level within 1.5 months of treatment. In 19 (30%) patients, the SC level decreased to $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ after 3 months of therapy. Exacerbations of gout were noted in the first 2 months of therapy in individual patients and were characterized by less activity of joint syndrome. It is known that hyperuricemia is one of the main risk factors for endothelial dysfunction, which, in turn, contributes to the development of arterial hypertension and damage to target organs. Regardless of hypertension, an increase in the level of SC in the blood serum affects the cells of the endothelium and vascular smooth muscle, leading to the formation of microvascular damage to the kidneys. According to our data, the presence of CKD, DM and/or hypertension significantly reduces the speed of reaching the target levels of SC and increases the frequency of new cases of gout attacks, each of which increases the severity of inflammation, as well as the risk of cardiovascular disasters and death.

Achieving the target level of SC in 6 patients 1.5 months after starting febuxostat and in a quarter of patients after 3 months. therapy demonstrates its powerful hypouricemic effect, which provides an early response to treatment.

Key words: febuxostat, gouty nephropathy, comorbidity.

ORCID and contributionship:

Zhdan V. M.: 0000-0002-4633-5477^{AF}

Tkachenko M. V.: 0000-0002-0253-8686^{ADF}

Babanina M.Yu.: 0000-0002-6546-9454^B

Volchenko H. V.: 0000-0003-0151-3660^C

Kitura Ye. M.: 0000-0002-2636-4596^E

Kyrian O. A.: 0000-0003-4855-4208^B

Conflict of interest:

The Authors declare no conflict of interest.

Corresponding author

Tkachenko Maksym Vasyl'ovych

Poltava State Medical University

Ukraine, 36000, Poltava, 23 Shevchenko str

Tel.: 0994833900

E-mail: maksym.tkachenko@i.ua

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis, C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article, E – Critical review, F – Final approval of the article.

Received 20.03.2022

Accepted 14.09.2022

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-194-205

УДК 616.72-002.78-085

Ждан В. М., Ткаченко М. В., Бабаніна М. Ю., Волченко Г. В., Кітура Є. М., Кир'ян О. А.

**ПОДАГРИЧНА НЕФРОПАТІЯ: ВИБІР СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ
У КОМОРБІДНОГО ПАЦІЄНТА**

Полтавський державний медичний університет (м. Полтава, Україна)

maksym.tkachenko@i.ua

Збільшення поширеності подагри призводить до зростання частоти супутніх захворювань, асоційованих зі стійким підвищенням рівня сечової кислоти (СК), ступінь декомпенсації яких пов'язаний з частотою загострень артриту. Формується складний каскад подій, патогенетичні механізми якого тісно пов'язані з прогресом кожного з його компонентів. Українськими та міжнародними рекомендаціями визначено стандарти лікування подагричного артриту, які передбачають обов'язкове досягнення цільового рівня СК у сироватці крові. Необхідність стійкого зниження до цільового рівня обґрунтована прагненням вплинути на процес розчинення СК, порушення якого призводить до формування кристалів уратів з подальшим їх відкладенням у порожнині суглоба та м'яких тканинах, загостренням артриту та

підвищенню ймовірності небажаного результату. Гіпоурикемічна терапія є обов'язковим компонентом стандартної медикаментозної терапії хворих на подагру. У літературі наводяться дані про серйозні переваги фебуксостату над іншими гіпоурикемічними засобами. Метою цієї роботи було визначення можливості отримання клінічного та лабораторного ефекту в короткі терміни після початку терапії фебуксостатом (до 3 місяців) у пацієнтів з подагричною нефропатією, які мають супутню патологію. Досягнення нормоурікемії у пацієнта з подагрою та супутніми захворюваннями має значення не тільки для контролю перебігу подагри та запобігання нових подагричних атак, але й для зниження загрози життю та здоров'ю, обумовленої супутніми захворюваннями. Аналіз застосування фебуксостату у наших пацієнтів продемонстрував досягнення цільових значень або значне зменшення рівня СК протягом 3 місяців терапії.

Ключові слова: подагрична нефропатія фебуксостат, коморбідність.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом НДР: «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних захворювань при патології внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (номер держреєстрації 0118U004461).

Вступ. Подагра – одне із найпоширеніших запальних захворювань суглобів, яке нерідко супроводжується коморбідною патологією, найчастіше захворюваннями серцево-судинної системи та метаболічними розладами [1, 2, 3, 4]. Цей факт відображає вплив гіперурикемії та відсутність компенсації порушення пуринового обміну [5]. Збільшення поширеності подагри призводить до зростання частоти супутніх захворювань, асоційованих зі стійким підвищенням рівня сечової кислоти (СК), ступінь декомпенсації яких пов'язаний з частотою загострень артриту [6, 7]. Формується складний каскад подій, патогенетичні механізми якого тісно пов'язані з прогресом кожного з його компонентів.

Більшість дослідників пояснюють відсутність ефективного контролю пуринового обміну при подагрі низькою прихильністю пацієнтів до лікування [8, 9, 10]. Ця ідея призвела до формування концепції недостатнього використання гіпоурикемічної терапії і, як наслідок, до відсутності контролю за перебігом захворювання і можливості запобігти погіршенню загального стану здоров'я пацієнта, що багато в чому обумовлене прогресуванням супутньої патології.

Українськими та міжнародними рекомендаціями визначено стандарти лікування подагричного артриту, які передбачають обов'язкове досягнення цільового рівня СК у сироватці крові. Необхідність стійкого зниження до цільового рівня обґрунтована прагненням вплинути на процес розчинення СК, порушення якого призводить до формування кристалів уратів з подальшим їх відкладенням у порожнині суглоба та м'яких тканинах, загостренням артриту та підвищенню ймовірності небажаного результату. Багато ретроспективних досліджень демонструють низьку частоту своєчасного призначення гіпоурикемічної терапії, неефективне дозування, що не дозволяє досягати цільових рівней СК в сироватці крові і ефективно контролювати захворювання [11, 12].

Гіпоурикемічна терапія є обов'язковим компонентом стандартної медикаментозної терапії хворих на подагру, а відносно новий селективний інгібітор ксантиноксидази (фебуксостат) є ефективним засобом для зниження рівня СК у сироватці крові при цьому захворюванні.

У літературі наводяться дані про серйозні переваги фебуксостату над іншими гіпоурикемічними засо-

бами. Препарат дозволяє досягати цільових значень СК у стартовій дозі ≤ 80 мг, причому навіть у випадках попередньої недостатньої ефективності алопуринолу. У хворих на подагру з порушенням функції нирок не потрібно титрування дози фебуксостату. Терапевтичні дози препарату схвалені при помірно-му зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до 30 мл/хв/1,73 м² і мають нефропротективну дію. Є повідомлення про серцево-судинну безпеку фебуксостату порівняно з алопуринолом [13, 14]. Повний контроль за перебігом подагри за допомогою досягнення та утримання цільових рівней СК є реальним, але складним завданням, особливо у пацієнтів із супутніми захворюваннями [14].

Метою цієї роботи було визначення можливості отримання клінічного та лабораторного ефекту в короткі терміни після початку терапії фебуксостатом (до 3 місяців) у пацієнтів з подагричною нефропатією, які мають супутню патологію.

Об'єкт і методи дослідження. Проведено дослідження ефективності та безпеки фебуксостату (таблетки по 80 або 120 мг) у хворих на подагру із супутніми захворюваннями, які лікувались на базі обласного лікувально-діагностичного ревматологічного центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР». Критерії включення у дослідження: чоловіки і жінки старше 18 років з діагнозом подагри, що відповідає класифікаційним критеріям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2019 р., яким була потрібна заміна прerinної гіпоурикемічної терапії на фебуксостат з різних причин, таких як наявність порушень функції нирок (м'яка та помірна ниркова недостатність), розвиток побічних реакцій на фоні застосування алопуринолу, неможливість досягнути цільового рівня СК при використанні максимально допустимих доз алопуринолу. Дослідження проводилося згідно з принципами Гельсінської декларації Світової медичної асоціації «Етичні засади медичних досліджень, що стосуються людських суб'єктів» (змінена в жовтні 2013 року). Письмова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні.

Критерії виключення із дослідження: наявність протипоказань до прийому фебуксостату, перелічених в інструкції з медичного застосування; неконтрольована артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця, ішемічний інсульт; зниження ШКФ >2 норм; декомпенсований цукровий діабет (ЦД); сироватковий рівень глікованого гемоглобіну – HbA_{1c} $>7\%$; хронічна серцева недостатність (ХСН) $>III$ ФК стадії NYHA (New York Heart Association), наявність

захворювань, що перешкоджають виконанню процедур дослідження; одночасна участь пацієнта у будь-якому іншому клінічному дослідженні. Пацієнти не відповідали критеріям включення, якщо раніше не отримували алопуринол як гіпоурікемічний препарат першої лінії.

Основні вихідні характеристики пацієнтів, включених у дослідження (n=63), представлені в **табл. 1**.

У дослідження включено 63 пацієнта з подагрою, які отримували фебуксостат в якості гіпоурікемічної терапії. Серед них були 50 (79,4%) чоловіків та 13 (20,6%) жінок. Середній вік пацієнтів становив 55,7 роки, середня тривалість подагричного артриту – 6 років. Попереднє лікування алопуринолом проводилося в середній дозі 198,8±92,2 мг на добу і не забезпечувало цільових значень СК. ІМТ пацієнтів визначено як надлишковий, його середнє значення становило 31 кг/м². У 5 (7,9%) пацієнтів був нормальний ІМТ, у 18 (28,6%) – надлишкова маса тіла, у 31 (49,2%) – ожиріння. У 42 (66,6%) пацієнтів діагностовано хронічну хворобу нирок (ХХН), у 23 (54,76%) з них – II стадії, у 10 (23,8%) – III стадії.

Період спостереження становив 3 місяці, протягом цього часу оцінювали можливість досягнення пацієнтами цільового рівня СК (≤360 мкмоль/л). Лікування проводили відповідно до принципів, викладених у клінічних рекомендаціях ACR/EULAR, фебуксостат призначали у стартовій дозі 80 мг на добу.

Ефективність та безпеку терапії оцінювали при включенні до дослідження (день 0), через 1,5 міс (плановий візит) та 3 міс (завершення дослідження). Під час візитів виконували фізикальне обстеження, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі; на момент візитів включення та завершення дослідження визначали рівень СРБ, аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), холестерину, креатиніну, ШКФ (СКД-ЕРІ). Для оцінки метаболічного статусу пацієнтів визначали індекс маси тіла (ІМТ), використовуючи класифікацію ВООЗ.

Для оцінки отриманих даних використовували статистичну комп'ютерну програму Statistics 23 (StatSoft Inc., США). Результати представлені у вигляді середніх значень та середніх квадратичних відхилень (M±SD) для кількісних ознак, що мають нормальний розподіл, в інших випадках – у вигляді медіани та інтерквартильного інтервалу. В процесі обробки даних застосовували методи описової статистики, для порівняння двох незалежних груп за кількісною ознакою – критерій Манна-Уїтні. Відмінності вважали значущими при p<0,05.

Результати досліджень та їх обговорення. За даними дослідження встановлено, що найбільш зустрічаємою супутньою патологією були серцево-судинні захворювання (73,4%). АГ виявлена у половини пацієнтів, на 2-му місці за частотою стояла ХСН (20,6%), на яку страждали переважно особи молодше 65 років (n=13). Ми не відзначили значних відмінностей у рівні СК у пацієнтів з АГ і без неї, її середній рівень становив відповідно 447 та 431 мкмоль/л (p=0,6352). Також не встановлено відмінностей у рівні СК у сироватці крові у пацієнтів із ЦД та у хворих без порушень вуглеводного обміну: середній рівень СК – відповідно 457 та 435 мкмоль/л (p=0,8856). Відсутність компенсації дисбалансу пуринового обміну зумовлювала формування

Таблиця 1 – Характеристика пацієнтів з подагрою

Показник	Значення
Вік, роки,	55,7
Вага, кг,	91,4
Тривалість захворювання, роки,	6
ІМТ (кг/м ²),	31
Надлишкова вага, n (%)	18 (28,6)
Ожиріння, n (%)	31 (49,2)
ХХН, n (%),	42 (66,6)
зокрема:	
стадія II	23 (54,76)
стадія III	10 (23,8)
Серцево-судинна патологія, (%),	65 (76,5)
зокрема:	
АГ	43 (50,6)
ХСН	20,6
стенокардія напруги	5 (5,9)
порушення ритму	6 (7)
ГПМК	3 (3,5)
ІМ	2 (2,4)
тромбози	1 (1,2)
Особі старші 65 років із серцево-судинною патологією, n (%)	7 (35)
ЦД 2-го типу, n (%)	16 (18,8)
Тофуси, n (%)	9 (10,6)
Супутня терапія, n (%):	
НПЗП	40 (63,5)
колхіцин	5 (7,9)
гіпотензивні засоби	43 (63,3)
статици	45 (70,8)
діуретики	10 (6,3)
АСК	20 (31,7)

Примітки: ГПМК – гостре порушення мозкового кровообігу; ІМ – інфаркт міокарда; АСК – ацетилсаліцилова кислота.

тофусів у кожного 9 пацієнта при відносно невеликій тривалості захворювання. Початкова концентрація СК досягла 440 мкмоль/л. Для профілактики загострень артриту 40 (63,5%) пацієнтів отримували нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), переважно мелоксикам (21,5%), рідше – теносикам, німесулід, целекоксиб та ін., 5 (7,9%) – колхіцин, за наявності ХХН III стадії вказана терапія не проводилася.

Для профілактики гострої подагричної атаки призначали нестероїдні протизапальні засоби або колхіцин 0,5 мг на добу в залежності від клінічного статусу пацієнта. Для лікування супутніх захворювань застосовували гіпотензивні препарати (63,3% хворих) і статици (70,8%). 10 пацієнтів приймали діуретики (гідрохлортиазид) для лікування АГ у складі комплексних препаратів, 20 – низькі дози АСК, що могло впливати на загальний рівень СК у сироватці крові.

Цільового рівня СК протягом 1,5 місяця лікування досягли 6 пацієнтів. У 19 (30%) пацієнта рівень СК знизився до ≤360 мкмоль/л через 3 місяці терапії. Загострення подагри відзначені в перші 2 місяці терапії у поодиноких пацієнтів і характеризувалися меншою активністю суглобового синдрому.

Не досягли цільових рівнів СК усі пацієнти з ХХН III стадії, крім 2 хворих, хоча рівень СК у цій підгрупі за 3 місяці лікування суттєво знизився, її середній показник знизився з 440 до 387 мкмоль/л (p=0,00078). У підгрупі пацієнтів з ХХН II стадії приблизно у тре-

тині випадків (26,9%) було досягнуто рівня СК 360 мкмоль/л. У результаті дослідження відмічалось значне зменшення концентрації СК у цих пацієнтів, та її середній рівень знизився з 440 до 405 мкмоль/л ($p=0,0001$). Компенсація пуринового обміну спричинила зниження лабораторних показників активності захворювання, що відобразалось стабілізацію клінічних проявів суглобового синдрому. Середній рівень СРБ за час дослідження зменшилася з 7 [1; 17] до 4 [1; 16] мг/л ($p=0,0008$), а ШОЕ – з 20 [8; 34] до 15 [8; 24] мм/год ($p=0,0009$).

Для оцінки безпеки лікування порівнювали рівні сироваткового креатиніну, СКФ, АЛТ, АСТ на початку спостереження та після 3 місяців прийому фебуксостату. При цьому не виявлено суттєвих відмінностей зазначених показників ($p>0,05$). У жодного з пацієнтів не зафіксовано відхилень рівня АЛТ та АСТ від норми протягом усього курсу лікування. Зазначалася хороша переносимість препарату. Реакцій гіперчутливості, як і будь-яких інших небажаних явищ, за час дослідження не спостерігалось.

Подагра тісно пов'язана з розвитком та прогресуванням серцево-судинних, метаболічних порушень (включаючи метаболічний синдром, МС) та ЦД, а також ХХН. Відомо, що гіперурикемія – один із основних факторів ризику виникнення ендотеліальної дисфункції, яка, у свою чергу, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та пошкодженню органів-мішеней [15]. Незалежно від АГ, підвищення рівня СК у сироватці крові впливає на клітини ендотелію та гладкої мускулатури судин, призводячи до формування мікросудинного ушкодження нирок [16, 17, 18]. У той же час розвиток ХХН може бути обумовлений безліччю різних причин, проте найбільший внесок роблять декомпенсовані АГ, ЦД та/або МС, а також неконтрольована гіперурикемія. При поєднанні зазначених нозологій ризик виникнення станів, що впливають на прогноз та життя пацієнта, зростає у кілька разів. Наявність ХХН, ЦД та/або АГ значно знижує швидкість досягнення цільових рівней СК та збільшує частоту нових випадків подагричних атак, кожна з яких посилює вираженість запалення, а також ризик серцево-судинних катастроф та смерті [5, 14]. Таким чином, досягнення нормоурикемії у пацієнта з подагрою та супутніми захворюваннями має значення не тільки для контролю перебігу подагри та запобігання нових подагричних атак, але й для зниження загрози життю та здоров'ю, обумовленої супутніми захворюваннями. Використання алопуринолу як засобу першої лінії терапії у частини пацієнтів з подагрою обмежується виникненням небажаних явищ, частіше за все – шкірних реакцій різного ступеня тяжкості [19]. Крім того, застосування алопуринолу як засобу гіпоурикемічної терапії у хворих на подагру та супутню ХХН потребує ретельного підбору дози. Як показує практика, пацієнтам з подагрою у багатьох випадках призначаються мінімальні та неадекватні дози алопуринолу [9, 20]. Ефективна (з точки зору досягнення цільового рівня СК) та безпечна доза алопуринолу продовжує піддаватися дискусії [21, 22]. Відсутність адекватної корекції порушень пуринового обміну у пацієнтів з подагрою призводить до неконтрольованого перебігу захворювання, збільшення частоти загострень. Ретельне дотримання правила «лікування до досягнення мети» при подагрі відповідно до

основних ревматологічних принципів є проблемою клінічної практики [23]. Аналіз застосування фебуксостату у наших пацієнтів продемонстрував досягнення цільових значень або значне зменшення рівня СК протягом 3 місяців терапії, що відповідає даним про його ефективність отриманих у клінічних дослідженнях та реальній практиці [24]. Для пацієнтів із незадовільною відповіддю на терапію алопуринолом або його непереносимістю, а також для хворих з порушенням функції нирок (м'яка та помірна ниркова недостатність) пропонується використання фебуксостату в якості альтернативної терапії, що знижує рівень сечової кислоти [22, 25].

Серед пацієнтів із супутньою ХХН III стадії було більше осіб старшого віку, ніж серед хворих з ХХН II стадії, але значних відмінностей за віком у цих підгрупах не виявлено (середній вік складав 62 та 58 роки відповідно ($p>0,05$)). Зниження рівня СК при адекватній гіпоурикемічній терапії в підгрупах пацієнтів з ХХН II та III стадіями має велике прогностичне значення у зв'язку з визначеною можливістю зменшення функціональних порушень при продовженні лікування [26].

У дослідженнях останніх років є багато даних про важливість підтримки нормоурикемії для зниження ризику серцево-судинних катастроф [27]. Вперше зроблено важливий висновок про можливе формування «синдрому відміни» гіпоурикемічних препаратів, з підвищенням ризику розвитку серцево-судинних подій, що потребує певних доказів, але підтверджує необхідність тривалої ефективної та стабільної уратзнижуючої терапії для отримання максимального ефекту на всі патогенетичні ланки пацієнта з подагрою [2-30].

У дослідженнях FEATHER і FREED не виявлено відмінностей у смертності між групами пацієнтів, які приймають фебуксостат та алопуринол. Висновок дослідження FREED важливий для вибору подальшої тактики лікування хворих на подагру з коморбідною патологією. Дослідження FAST, що продовжується, підтвердило серцево-судинну безпеку фебуксостату та алопуринолу при лікуванні подагри [31]. Не виявлено відмінностей у частоті несприятливих серцево-судинних подій між двома інгібіторами ксантиноксидази [32].

Зниження активності ревматичних захворювань та ризику загострень асоціюється зі зменшенням ШОЕ та рівня СРБ. Критерії активності подагри поки що розробляються. Пропонуються комплексні системи оцінки, які включені клінічні параметри, рівень СК, але рівень ШОЕ та СРБ не входять до цих параметрів [33]. В окремих дослідженнях відзначався зв'язок подагри з лабораторною активністю [34]. Однак у сучасній кардіології активність системного запалення розглядається як важливий компонент загального серцево-судинного ризику. У нашому дослідженні гіпоурикемічна терапія фебуксостатом протягом 6 тижнів призвела до статистично значущого зниження ШОЕ та рівня СРБ. Отримані результати узгоджуються з даними багатьох авторів [14] про ефективний контроль концентрації СК фебуксостатом, що корелювало зі зменшенням рівня СРБ. Багатообіцяючим є висновок про підвищення чутливості до інсуліну вже після 12 тижнів лікування фебуксостатом. Збільшення рівня СК разом із запальними змінами пов'язані

з наростанням ризику смертності [14]. Таким чином, контроль запалення, який був досягнутий в короткі терміни після початку терапії фебуксостатом, та запобігання подагричних атак за рахунок основного уратзнижуючого ефекту препарату, визначають доцільність його вибору для лікування коморбідного пацієнта з подагрою.

Досягнення цільового рівня СК у 6 пацієнтів через 1,5 місяця після початку прийому фебуксостату і у чверті хворих після 3 міс. терапії демонструє його потужний гіпоурикемічний ефект, що забезпечує ранню відповідь на лікування. Зроблені нами висновки підтверджуються дослідженнями, що демонструють не лише ранню клінічну ефективність (через 4 тижні терапії), але й високі шанси досягнення цільових значень СК на ранніх термінах лікування [35].

У нашій когорті пацієнтів не зареєстровано небажаних явищ, що багато в чому може бути пов'язане

з фармакокінетичними особливостями метаболізму препарату та обумовлює відсутність необхідності титрування дози у хворих з нирковою недостатністю та у пацієнтів похилого віку [34, 35].

Висновки. Гіпоурикемічна терапія фебуксостатом протягом 6 тижнів призводить до статистично значущого зниження рівня СК, ШОЕ та рівня СРБ. Використання фебуксостату у пацієнтів з подагрою та супутніми захворюваннями є безпечним та дає можливість досягти клінічного та лабораторного ефекту за короткі терміни без титрування дози. Наявність подагричної нефропатії у коморбідних пацієнтів значною мірою ускладнює досягнення цільових рівнів СК.

Перспективи подальших досліджень. Потребує подальших досліджень вивчення питання медичного менеджменту пацієнтів з подагричною нефропатією та супутньою патологією і розробка на основі цих даних критеріїв якості надання медичної допомоги.

Література

- Roddy E, Zhang W, Doherty M. Is gout associated with reduced quality of life? A casecontrol study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Sep;46(9):1441-4. DOI: 10.1093/rheumatology/kem150.
- Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer healthrelated quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008 Sep;67(9):1310-6. DOI: 10.1136/ard.2007.081604.
- Wallace KL, Riedel AA, 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 Aug;31(8):1582-7.
- Miao Z, Li C, Chen Y, Zhao S, Wang Y, Wang Z, et al. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricaemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China. *J Rheumatol*. 2008 Sep;35(9):1859-64.
- Zhdan VM, Kitura OYe, Kitura YeM, Babanina MYu, Tkachenko MV Hyperuricemia and arterial hypertension in general practice. *Materialy mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Akademicheskaya nauka – problemy i dostizheniya*; 2014 Dec 1-2; North Charleston, USA; 2014;3:46-49. [in Ukrainian]
- Primates P, Plana E, Rothenbacher D. Gout treatment and comorbidities: a retrospective cohort study in a large US managed care population. *BMC Musculoskelet Disord*. 2011 May 20;12:103. DOI: 10.1186/1471-2474-12-103.
- Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: a critical appraisal. *Eur J Intern Med*. 2020 Apr;74:8-17. DOI: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
- Harrold LR, Mazor KM, Velten S, Ockene IS, Yood RA. Patients and providers view gout differently: a qualitative study. *Chronic Illn*. 2010 Dec;6(4):263-71. DOI: 10.1177/1742395310378761.
- Spencer K, Carr A, Doherty M. Patient and provider barriers to effective management of gout in general practice: a qualitative study. *Ann Rheum Dis*. 2012 Sep;71(9):1490-5. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-200801.
- Jeyaruban A, Soden M, Larkins S. General practitioners' perspectives on the management of gout: a qualitative study. *Postgrad Med J*. 2016 Oct;92(1092):603-7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133920.
- Keenan RT. Limitations of the current standards of care for treating gout and crystal deposition in the primary care setting: a review. *Clin Ther*. 2017 Feb;39(2):430-41. DOI: 10.1016/j.clinthera.2016.12.011.
- Roddy E, Packham J, Obrenovic K, Rivett A, Ledingham JM. Management of gout by UK rheumatologists: a British Society for Rheumatology national audit. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 May 1;57(5):826-30. DOI: 10.1093/rheumatology/kex521.
- Zhdan VM, Kitura Ole, Kitura YeM, Babanina Mlu, Tkachenko MV. Hiperurykemiia i arterialna hipertenzia u zahalnoликarskii praktysi. *Simeina medytsyna*. 2015;4(60):48-50. [in Ukrainian].
- Tkachenko MV. Hipourykemichna terapiia dla profilaktyky ta likuvannia podahry: aktualnyi stan problemy. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017;4(62):197-203. [in Ukrainian].
- WHO. International Obesity Task Force. Managing the Global Epidemic of Obesity. Report of the World Health Organization (WHO) Consultation on Obesity; June 5-7. Geneva: WHO; 1997.
- Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Dec;16(12):3553-62. DOI: 10.1681/ASN.2005050572.
- Kang DH, Han L, Ouyang X, Kahn AM, Kanellis J, Li P, et al. Uric acid causes vascular smooth muscle cell proliferation by entering cells via a functional urate transporter. *Am J Nephrol*. Sep-Oct 2005;25(5):425-33. DOI: 10.1159/000087713.
- Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, Oliver WJ, Kang D-H, Finch J, et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int*. 2004 Jul;66(1):281-7. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
- Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017 Jan;76(1):29-42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- Zhdan VM, Shylkina LM, Babanina Mlu, Kitura YeM, Tkachenko MV, Kyrian OA, et al. Multydystylinarnyi pidkhid do diahnostryky hiperurykemichnoho syndromu yak proiavu polimorbidnoi patolohii v praktysi simeinoho likaria. *Materialy Vseukr. nauk.-prakt. konf. Profilaktyka, diahnostryka i likuvannia v praktysi simeinoho likaria*; 2016 Kvit 20-21; Kharkiv. Kharkiv: Skhidnoievropeiskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoy medytsyny; 2016;1:10-11. [in Ukrainian].
- Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsky V, Pandya BJ, Dabbous O, Krishnan E. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrol*. 2011 Aug 3;12:36. DOI: 10.1186/1471-2369-12-36.
- Dalbeth N, Kumar S, Stamp L, Gow P. Dose adjustment of allopurinol according to creatinine clearance does not provide adequate control of hyperuricemia in patients with gout. *J Rheumatol*. 2006 Aug;33(8):1646-50.
- Zhdan VM, Tkachenko MV, Babanina Mlu, Volchenko HV, Kitura YeM. Otsinka vplyvu alopuryynolu na funktsiiu nyro. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2019;1(67):51-55. [in Ukrainian].
- Schumacher HR, Becker MA, Lloyd E, MacDonald PA, Lademacher C. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Feb;48(2): 188-94. DOI: 10.1093/rheumatology/ken457.
- Hisatome I, Li P, Miake M, Taufiq F, Mahati E, Maharani N, et al. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. *Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia*. *Circ J*. 2021 Jan 25; 85(2):130-8. DOI: 10.1253/circj.CJ-20-0406.

26. Bubb MR. Excess deaths upon cessation of xanthine oxidase inhibitor treatment-Data from the cardiovascular safety of febuxostat and allopurinol in patients with gout and cardiovascular morbidities trial: Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Aug;71(8):1391-2. DOI: 10.1002/art.40914.
27. Johnson TA, Kamatani N, Kuwabara M. Xanthine oxidase inhibitor withdrawal syndrome? Comment on the Article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Nov;71(11):1966-7. DOI: 10.1002/art.41066.
28. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, Eckman PM, Duval S. Effects of beta-blocker withdrawal in acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *JACC Heart Fail.* 2015 Aug;3(8):647-53. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.03.008.
29. MacDonald TM, Ford I, Nuki G, Mackenzie IS, De Caterina R, Findlay E, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open.* 2014 Jul 10;4(7):e005354. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005354.
30. Cicero AFG, Fogacci F, Cincione RI, Tocci G, Borghi C. Clinical Effects of Xanthine Oxidase Inhibitors in Hyperuricemic Patients. *Med Princ Pract.* 2021;30(2):122-30. DOI: 10.1159/000512178.
31. Scire CA, Carrara G, Viroli C, Cimmino MA, Taylor WJ, Manara M, et al. Development and First Validation of a Disease Activity Score for Gout. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016 Oct;68(10):1530-7. DOI: 10.1002/acr.22844.
32. Bao H, Qi Y, Wei B, Ma B, Wang Y, Xu Y. Severe erosive lesion of the glenoid in gouty shoulder arthritis: a case report and review of the literature. *BMC Musculoskelet Disord.* 2021 Apr 12;22(1):343. DOI: 10.1186/s12891-021-04217-5.
33. Meng J, Li Y, Yuan X, Lu Y. Effect of febuxostat on insulin resistance and expression of highly sensitive C-reactive protein in patients with primary gout. *Rheumatol Int.* 2017 Feb;37(2):299-303. DOI: 10.1007/s00296-016-3612-2.
34. Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: an evidencebased update. *Medicina (Kaunas).* 2021 Jan 10;57(1):58. DOI: 10.3390/medicina57010058.
35. Tayar JH, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Febuxostat for the treatment of chronic gout. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14;11(11):CD008653. DOI: 10.1002/14651858.CD008653.pub2.

ПОДАГРИЧНА НЕФРОПАТІЯ: ВИБІР СТАРТОВОЇ ТЕРАПІЇ У КОМОРБІДНОГО ПАЦІЄНТА

Ждан В. М., Ткаченко М. В., Бабаніна М. Ю., Волченко Г. В., Кітура Є. М., Кир'ян О. А.

Резюме. Подагра – одне із найпоширеніших запальних захворювань суглобів, яке нерідко супроводжується коморбідною патологією, найчастіше захворюваннями серцево-судинної системи та метаболічними розладами. Цей факт відображає вплив гіперурикемії та відсутність компенсації порушення пуринового обміну. Більшість дослідників пояснюють відсутність ефективного контролю пуринового обміну при подагрі низькою прихильністю пацієнтів до лікування. Ця ідея призвела до формування концепції недостатнього використання гіпоурикемічної терапії і, як наслідок, до відсутності контролю за перебігом захворювання і можливості запобігти погіршенню загального стану здоров'я пацієнта, що багато в чому обумовлене прогресуванням супутньої патології. Багато ретроспективних досліджень демонструють низьку частоту своєчасного призначення гіпоурикемічної терапії, неефективне дозування, що не дозволяє досягати цільових рівней СК в сироватці крові і ефективно контролювати захворювання. Фебуксостат є ефективним засобом для зниження рівня СК у сироватці крові при цьому захворюванні. У літературі наводяться дані про серйозні переваги фебуксостату над іншими гіпоурикемічними засобами.

Метою цієї роботи було визначення можливості отримання клінічного та лабораторного ефекту в короткі терміни після початку терапії фебуксостатом (до 3 місяців) у пацієнтів з подагричною нефропатією, які мають супутню патологію.

Проведено дослідження ефективності та безпеки фебуксостату (таблетки по 80 або 120 мг) у хворих на подагру із супутніми захворюваннями. Період спостереження становив 3 місяці, протягом цього часу оцінювали можливість досягнення пацієнтами цільового рівня СК (≤ 360 мкмоль/л). Цільового рівня СК протягом 1,5 місяця лікування досягли 6 пацієнтів. У 19 (30%) пацієнта рівень СК знизився до ≤ 360 мкмоль/л через 3 місяці терапії. Загострення подагри відзначені в перші 2 місяці терапії у поодиноких пацієнтів і характеризувалися меншою активністю суглобового синдрому. Відомо, що гіперурикемія – один із основних факторів ризику виникнення ендотеліальної дисфункції, яка, у свою чергу, сприяє розвитку артеріальної гіпертензії та пошкодженню органів-мішеней. Незалежно від АГ, підвищення рівня СК у сироватці крові впливає на клітини ендотелію та гладкої мускулатури судин, призводячи до формування мікросудинного ушкодження нирок. За нашими даними наявність ХХН, ЦД та/або АГ значно знижує швидкість досягнення цільових рівней СК та збільшує частоту нових випадків подагричних атак, кожна з яких посилює вираженість запалення, а також ризик серцево-судинних катастроф та смерті.

Досягнення цільового рівня СК у 6 пацієнтів через 1,5 місяці після початку прийому фебуксостату і у чверті хворих після 3 міс. терапії демонструє його потужний гіпоурикемічний ефект, що забезпечує ранню відповідь на лікування.

Ключові слова: подагрична нефропатія, фебуксостат, коморбідність.

GOUT NEPHROPATHY: CHOICE OF INITIAL THERAPY IN A COMORBID PATIENT

Zhdan V. M., Tkachenko M. V., Babanina M. Yu., Volchenko G. V., Kitura Ye. M., Kyrian O. A.

Abstract. Gout is one of the most common inflammatory diseases of the joints, which is often accompanied by comorbid pathology, most often diseases of the cardiovascular system and metabolic disorders. This fact reflects the influence of hyperuricemia and the lack of compensation for purine metabolism disorders. Most researchers explain the lack of effective control of purine metabolism in gout with patients' low adherence to treatment. This idea led to the formation of the concept of insufficient use of hypouricemic therapy and, as a result, to the lack of control over the course of the disease and the possibility of preventing the deterioration of the general state of the patient's health, which is largely due to the progression of concomitant pathology. Many retrospective studies demonstrate a low frequency of timely appointment of hypouricemic therapy, inefficient dosage, which does not allow to reach target levels of SC in blood serum and effectively control the disease. Febuxostat is an effective means

of reducing the level of SC in the blood serum in this disease. The literature provides data on the serious advantages of febuxostat over other hypouricemic agents.

The purpose of this work was to study the possibility of obtaining a clinical and laboratory effect in a short time after the start of febuxostat therapy (up to 3 months) in patients with gouty nephropathy who have concomitant pathology.

A study of the efficacy and safety of febuxostat (tablets of 80 or 120 mg) was conducted in gout patients with concomitant diseases. The observation period was 3 months, during which time the possibility of patients achieving the target level of SC ($\leq 360 \mu\text{mol/l}$) was evaluated. 6 patients reached the target SC level within 1.5 months of treatment. In 19 (30%) patients, the SC level decreased to $\leq 360 \mu\text{mol/L}$ after 3 months of therapy. Exacerbations of gout were noted in the first 2 months of therapy in individual patients and were characterized by less activity of joint syndrome. It is known that hyperuricemia is one of the main risk factors for endothelial dysfunction, which, in turn, contributes to the development of arterial hypertension and damage to target organs. Regardless of hypertension, an increase in the level of SC in the blood serum affects the cells of the endothelium and vascular smooth muscle, leading to the formation of microvascular damage to the kidneys. According to our data, the presence of CKD, DM and/or hypertension significantly reduces the speed of reaching the target levels of SC and increases the frequency of new cases of gout attacks, each of which increases the severity of inflammation, as well as the risk of cardiovascular disasters and death.

Achieving the target level of SC in 6 patients 1.5 months after starting febuxostat and in a quarter of patients after 3 months. therapy demonstrates its powerful hypouricemic effect, which provides an early response to treatment.

Key words: febuxostat, gouty nephropathy, comorbidity.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Zhdan V. M.: 0000-0002-4633-5477^{AF}

Tkachenko M. V.: 0000-0002-0253-8686^{ADF}

Babanina M.Yu.: 0000-0002-6546-9454^B

Volchenko H. V.: 0000-0003-0151-3660^C

Kitura Ye. M.: 0000-0002-2636-4596^E

Kyrian O. A.: 0000-0003-4855-4208^B

Конфлікт інтересів:

Автори статті підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Ткаченко Максим Васильович

Полтавський державний медичний університет,

Адреса: Україна, 36000, м. Полтава, вул. Шевченка 23

Тел.: 0994833900

E-mail: maksym.tkachenko@i.ua

А – концепція роботи та дизайн, В – збір та аналіз даних, С – відповідальність за статичний аналіз, D – написання статті, Е – критичний огляд, F – остаточне затвердження статті.

Стаття надійшла 20.03.2022 року
Стаття прийнята до друку 14.09.2022 року

DOI 10.29254/2077-4214-2022-3-166-205-209

UDC 616.441-002-091.8-097-073.432.19

Zymnia K. O.

**ASSESSMENT OF ULTRASONOGRAPHIC SIGNS OF AUTOIMMUNE THYROIDITIS
VALIDITY BASED ON THE HISTOPATHOLOGIC EXAMINATION RESULTS**

Zaporizhzhia State Medical University (Zaporizhzhia, Ukraine)

k.a.t.i.a.zim59@gmail.com

Early AIT diagnosis is challenging because there are no clinical symptoms and hypothyroidism found during laboratory testing. Aim of the study was to assess the accuracy of this examination technique in the diagnosis of autoimmune thyroiditis by analyzing the findings of thyroid ultrasonography examination in patients with thyroid pathology. The "VISUS" clinic's records of 120 patients who had surgery treatment for nodal thyroid pathology between 2018 and 2020 were retrospectively examined. 66 patients made up the main group, and 54 patients made up the comparative group. 39 patients (59.1%) in the main group of patients had ultrasound evidence of AIT. In 54 cases (81.8%) and 29 patients (52.7%), respectively, of the main group, the thyroid parenchyma was found to be heterogeneous by US examination. Malignant neoplasm was suspected (TI-RADS 4) in 31 patients (46.9% of the main group) and 19 patients (35.2%) of the comparator group during an evaluation of nodal growth. Our conclusions: 1. The analysis showed that ultrasonographic alterations are insufficient for autoimmune thyroiditis diagnosis. 2. The stepwise progression of autoimmune thyroiditis causes individuals to remain in the euthyroid for an extended period