

## Независимые факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений у мужчин с подагрой: результаты 7-летнего проспективного исследования

М.С. ЕЛИСЕЕВ<sup>1</sup>, И.С. ДЕНИСОВ<sup>1</sup>, Е.И. МАРКЕЛОВА<sup>1</sup>, С.И. ГЛУХОВА<sup>1</sup>, Е.Л. НАСОНОВ<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.Н. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

### Резюме

**Цель исследования.** Определить факторы риска развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у мужчин с кристалловерифицированной подагрой.

**Материалы и методы.** Наблюдали проспективно 251 пациента мужского пола с кристалловерифицированной подагрой с 2003 по 2013 г. Средний период наблюдения 6,9±2 года. Регистрировали новые случаи тяжелых ССО и смертей от ССО. Для анализа влияния «традиционных» и других факторов риска, приема аллопуринола на риск развития тяжелых ССО использована логистическая регрессия.

**Результаты.** За период наблюдения умерли 32 пациента. Тяжелые ССО зарегистрированы у 58 (23,1%) больных; у 22 (8,8%) — смерть от ССО. Риск развития всех тяжелых ССО был высоким для артериальной гипертензии, повышенного уровня в сыворотке крови высокочувствительного С-реактивного белка — вч-СРБ (>5 мг/л), хронической болезни почек (ХБП) ≥ III стадии (скорость клубочковой фильтрации — СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>), приеме алкоголя (>20 г/сут), ишемической болезни сердца (ИБС), семейного анамнеза преждевременной ИБС. Риск развития смертельных ССО был максимальным для повышенного уровня в сыворотке крови вч-СРБ, ХБП ≥ III стадии, семейного анамнеза преждевременной ИБС, гиперхолестеринемии, верхнего квартиля уровня в сыворотке крови мочевой кислоты (>552 мкмоль/л) и регулярного приема аллопуринола.

**Заключение.** В дополнение к традиционным факторам риска развития тяжелых ССО наличие хронического воспаления и влияние высокого уровня в сыворотке крови мочевой кислоты может объяснить высокую частоту тяжелых ССО.

**Ключевые слова:** подагра, гиперурикемия, высоко-чувствительный С-реактивный белок, тяжелые сердечно-сосудистые осложнения, смертность.

## Independent risk factors for severe cardiovascular events in male patients with gout: Results of a 7-year prospective study

M.S. ELISEEV<sup>1</sup>, I.S. DENISOV<sup>1</sup>, E.I. MARKELOVA<sup>1</sup>, S.I. GLUKHOVA<sup>1</sup>, E.L. NASONOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; <sup>2</sup>I.N. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Aim.** To determine risk factors for severe cardiovascular (CV) events (CVEs) in male patients with crystal-verified gout.

**Subjects and methods.** 251 male patients with crystal-verified gout were prospectively followed up in 2003 to 2013. The mean follow-up period was 6.9±2.0 years. New severe CVE cases and deaths were recorded. Logistic regression was used to analyze the impact of traditional and other risk factors and allopurinol use on the risk for severe CVEs.

**Results.** 32 patients died during the follow-up period. Severe CVEs were recorded in 58 (23.1%) patients; CVE deaths were notified in 22 (8.8%) patients. The risk of all severe CVEs was high for hypertension, increased serum high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level (>5 mg/l), ≥ stage III chronic kidney disease (CKD) (glomerular filtration rate, <60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), alcohol intake (>20 g/day), coronary heart disease (CHD), and a family history of premature CHD. The risk of fatal CVEs was highest for elevated serum hs-CRP level, ≥stage III CKD, a family history of premature CHD, hypercholesterolemia, upper quartile of serum uric acid levels (>552 μmol/l), and regular intake of allopurinol.

**Conclusion.** In addition to the traditional risk factors of CV catastrophes, the presence of chronic inflammation and the impact of high serum uric acid levels may explain the high frequency of CV catastrophes.

**Keywords:** gout, hyperuricemia, high-sensitivity C-reactive protein, severe cardiovascular events, mortality.

АГ — артериальная гипертензия  
АД — артериальное давление  
вч-СРБ — высокочувствительный С-реактивный белок  
ДИ — доверительный интервал  
ИБС — ишемическая болезнь сердца  
ИМ — инфаркт миокарда  
ИМТ — индекс массы тела  
МК — мочевая кислота  
МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра  
МС — метаболический синдром  
ОР — относительный риск

ОШ — отношение шансов  
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа  
СЖ — синовиальная жидкость  
СКФ — скорость клубочковой фильтрации  
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания  
ССО — сердечно-сосудистые осложнения  
ФР — фактор риска  
ХБП — хроническая болезнь почек  
ХСН — хроническая сердечная недостаточность  
НСЕР — Национальная образовательная программа по холестерину

Подагра — самая частая причина воспалительного артрита у взрослых мужчин; ее распространенность увеличивается, достигая 3,97% среди мужчин в Великобритании и 5,9% — в США [1—3]. Кроме того, подагра может быть ассоциирована с риском смерти как от всех причин, так и от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [4—7].

Подагра увеличивает риск развития острого инфаркта миокарда (ИМ), острого нарушения мозгового кровообращения, систолической дисфункции, почечной недостаточности [8—11]. Наличие подагры и гиперурикемии может быть независимым предиктором неблагоприятного исхода у больных острым ИМ, сердечной недостаточностью и острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) [12—15]. Однако распространенность у пациентов с подагрой традиционных факторов риска (ФР) развития тяжелых ССО, таких как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет 2-го типа (СД-2), а также метаболического синдрома (МС), не может в полной мере служить объяснением этого [4, 6].

Многие исследования позволяют считать гиперурикемию у пациентов с подагрой независимым ФР развития тяжелых ССО [12, 15, 16], но не все исследования подтверждают эту гипотезу [5, 6].

Возможным ФР развития тяжелых ССО может быть воспаление, которое сопровождается острым подагрическим артритом [17], но может сохраняться и в межприступном периоде [18]. Предполагается, что иммунный ответ стимулируется кристаллами моноурата натрия, посредством активации Толл-подобных рецепторов, предполагая аутовоспалительный механизм развития [19]. Кроме того, повышенные концентрации уратов при подагре ведут к высвобождению миелопероксидазы из нейтрофилов [20], что может играть роль в развитии атеросклеротического повреждения и риске смерти от ССО, особенно при наличии хронического воспаления [21, 22]. Кроме того, гиперурикемия является посредником дисфункции эндотелия и воспаления, индуктором окислительного стресса, вызванного активацией ксантиноксидазы [23—25]. В настоящее время есть только одно исследование, в котором проверена гипотеза о влиянии неконтролируемой гиперурикемии у больных подагрой и тяжести подагры на риск смерти [7], и нет данных о том, что контроль урикемии и подагрического воспаления может снижать риск развития смертельных ССО.

Цель настоящего исследования — определение ФР развития тяжелых ССО, включая традиционные факторы, клинические проявления подагры, гиперурикемию и уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) в сыворотке крови.

#### Сведения об авторах:

*Елисеев Максим Сергеевич* — с.н.с., к.м.н., зав. лаб. микрокристаллических артритов ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»  
*Маркелова Евгения Иннокентьевна* — н.с., к.м.н. лаб. инструментальной и ультразвуковой диагностики ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Глухова Светлана Ивановна* — н.с. ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

*Насонов Евгений Львович* — проф., акад. РАН, н.с., рук. ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»

## Материалы и методы

**Структура исследования.** В проспективное одноцентровое когортное исследование включили 301 пациента мужского пола с кристалловерифицированной подагрой из 407, прошедших обследование в ревматологическом отделении лаборатории микрокристаллических артритов ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» с 2003 по 2006 г. Исключены из исследования 106 пациентов: 45 не соответствовали критериям включения/исключения, 61 отказался от участия и не подписал информированное согласие. Пациентов повторно обследовали в 2010—2012 гг. При этом 50 больных потеряны для наблюдения в процессе исследования. В окончательный анализ включен 251 пациент с подагрой. Средний период наблюдения 6,9±2 года (1727 человеко-лет).

**Критерии включения:** кристалловерифицированная подагра, мужской пол, возраст ≥18 лет, проживание в Москве и Московской области, отсутствие других ревматических заболеваний, псориаза и кристаллов пирофосфата кальция в синовиальной жидкости (СЖ), подписанное согласие для участия в исследовании.

**Критерии исключения:** гематологические злокачественные новообразования или другие злокачественные заболевания (в прошлом или на момент включения), гематологические заболевания, тяжелые иммунодефицитные состояния, острый туберкулез, позитивность по ВИЧ, трансплантация органов, хронические вирусные гепатиты, цирроз печени, терминальная стадия почечной недостаточности, диализ, операция шунтирования коронарных артерий или коронарная ангиопластика.

**Этика.** Исследование проведено после предварительного утверждения региональным комитетом по этике исследований. Все пациенты подписали информированное согласие.

**Сбор данных.** Данные, собранные исходно и при последующем визите, включали возраст, пол, антропометрические данные, семейный анамнез подагры и ранние сердечно-сосудистые заболевания — ССЗ (в возрасте моложе 55 лет); курение, употребление алкоголя (в условных единицах); наличие сочетанных заболеваний, таких как артериальная гипертензия — АГ (систолическое артериальное давление — АД >140 мм рт.ст. или диастолическое АД >90 мм рт.ст. или использование антигипертензивных препаратов), сахарный диабет 2-го типа — СД-2 (диагностические критерии СД-2, рекомендованные ВОЗ), ССЗ, ожирение (индекс массы тела — ИМТ >30 кг/м<sup>2</sup>), гиперхолестеринемия (общий холестерин >190 мг/дл), метаболический синдром — МС (критерии Третьего доклада национальной образовательной программы по холестерину — NCEP). Функцию почек оценивали по клиренсу креатинина с использованием 24-часового сбора мочи. Клинически значимую почечную недостаточность определяли при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>. Кроме того, проанализированы следующие специфические симптомы и признаки подагры: время от момента появления первого приступа артрита, число воспаленных суставов на момент исследования, наличие подкожных тофусов, продолжительность последнего приступа артрита и количество обострений подагры за предшествующий год. Учитывали все лекарственные препараты, употребляемые пациентом (уратснижающие, нестероидные противовоспалительные, колхицин, глюкокортикостероиды, диуретики, гиполипидемические, антигипертензивные, антикоагулянты). В начале исследования и при последующих визитах проконтролированы уровень мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови, рентгенограммы кистей и стоп, данные электро- и эхокардиографии.

Все указанные переменные в начале исследования и при последующих визитах включены в анализ.

**Определение неблагоприятных исходов.** Смертность, независимо от причины, фиксировали на протяжении всего периода

#### Контактная информация:

*Денисов Игорь Сергеевич* — ревматолог, лаб. микрокристаллических артритов ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой»; 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А; тел.: +7(915)288-6788, факс: +7(499)614-4468; e-mail: igoruk-81@mail.ru

наблюдения. Причины смерти устанавливали на основании свидетельств о смерти пациентов, а затем классифицировали в соответствии с Международной классификацией болезней десятого пересмотра (МКБ-10) как раковые заболевания (C00—V48), заболевания сердечно-сосудистой системы (I00—199), заболевания дыхательной системы (J00—J98), болезни крови и кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм (D50—D89), и внешние причины смерти (V01—Y89).

Смерть связывали с ССЗ в случае, если причины смерти по МКБ-10 содержали коды I21 (острый ИМ), I50 (сердечная недостаточность), I61 (нетравматическое внутримозговое кровоизлияние), I63 (инфаркт мозга), I71 (аневризма аорты и рассечение), I74 (эмболия и тромбоз артерий) [26, 27]. Все вновь развившиеся случаи нефатальных ССО (ИМ, инсульт), которые определены при последующих посещениях кардиолога на основании медицинской документации, результатов медицинского обследования и диагностических процедур. Всем пациентам проводили электро- и эхокардиограммы.

**Статистический анализ.** В логистической регрессионной модели зависимая интересующая переменная была дихотомичной переменной, обозначающей случай возникновения или отсутствия развития всех (фатальных и нефатальных) ССО и фатальных тяжелых ССО. Переменные, обнаруживающие возможную статистическую связь с тяжелыми ССО в одномерном анализе ( $p < 0,2$ ), выбраны для многомерного анализа логистической регрессии. Отношение шансов (ОШ) и 95% доверительные интервалы (ДИ от) развития всех тяжелых ССО и фатальных тяжелых ССО для этих переменных представлены в одно- и многомерном анализе. Для определения различий оцениваемых показателей на момент начала исследования и при динамическом наблюдении использованы критерии  $\chi^2$ ,  $t$  Стьюдента и  $U$  Манна—Уитни. Все значения  $p$  были двусторонними, значения  $p < 0,05$  считали статистически значимыми.

Выживаемость пациентов по методу Каплана—Мейера определяли исходя из уровня вч-СРБ:  $\geq 5$  мг/л ( $n = 193$  пациентов) или  $< 5$  мг/л ( $n = 58$  пациентов). Кривые Каплана—Мейера по уровню вч-СРБ  $\geq 5$  мг/л или  $< 5$  мг/л построены для обоих основных оцениваемых исходов («первичных конечных точек» — смерти от всех причин и смерти от ССО и сравнивали с использованием логарифмического рангового тестов. Статистический анализ проводили с использованием статистического пакета Statistica 10,0 («StatSoft Inc.», США).

## Результаты

Окончательная когорта состояла из 251 пациента преимущественно с тяжелым течением подагры. Средний возраст на момент включения  $57,7 \pm 8,9$  года. Исходно всем больным назначены уратснижающие препараты (аллопуринол) в широком диапазоне доз для достижения целевого уровня МК в сыворотке крови. Регулярные визиты между двумя точками наблюдения были не обязательными, что приближает данное исследование к клинической практике. Повторные госпитализации и консультации зафиксированы у 53% больных. Более 50% пациентов сообщили о регулярном или прерывистом приеме уратснижающей терапии за время наблюдения. Целевой уровень МК в сыворотке крови ( $< 360$  мкмоль/л) выявлен только у 17% больных, что может отражать низкий уровень соблюдения схем назначенного лечения и недостаточные дозы препаратов вследствие плохого контроля. Характеристики обследованных больных на момент начала исследования и при динамическом наблюдении представлены в табл. 1.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика больных с подагрой на момент начала исследования и при динамическом наблюдении

Показатель	Начало наблюдения		Завершение наблюдения	P
	(n=251)			
4 приступа и более артрита за год	122 (49)	64 (29)		<0,0001
Хронический артрит	77 (31)	53 (24)		0,12
Артрит (на момент осмотра)	169 (67)	79 (36)		<0,0001
Подкожные тофусы	94 (37)	86 (39)		0,69
Число воспаленных суставов на момент осмотра	3 (1; 6)	3 (2; 8)		0,21
Полиартрит ( $\geq 5$ воспаленных суставов)	57 (23)	32 (15)		0,025
МК, мкмоль/л	495,9 $\pm$ 110,3	463,7 $\pm$ 112,1		0,005
Нормоурикемия (МК <360 мкмоль/л)	26 (10)	38 (17)		0,028
Терапия аллопуринолом	41 (16)	125 (57)		<0,0001
Прием алкоголя (>20 г/сут)	70 (28)	28 (13)		0,0011
Терапия диуретиками	55 (22)	24 (11)		0,015
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,2 $\pm$ 4,4	30,6 $\pm$ 11,7		0,67
Ожирение	129 (51)	120 (55)		0,46
МС	156 (62)	115 (72)		0,0002
АГ	215 (86)	202 (92)		0,025
СД-2	45 (18)	94 (43)		<0,0001
ИБС	89 (35)	117 (53)		<0,0001
ХСН	26(10)	61(28)		<0,0001
ХБП $\geq$ III стадии (СКФ <60 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	29 (12)	37 (17)		0,096
Общий холестерин, мг/дл	230,6 $\pm$ 51,8	217,6 $\pm$ 47,8		0,29
Гиперхолестеринемия (>190 мг/дл)	199 (79)	152 (70)		0,014
вч-СРБ, мг/л	12,75 (5,95; 20,76)	4,0 (1,9; 8,5)		0,014
вч-СРБ $\geq 5$ мг/л	193 (77)	110 (50)		<0,0001

*Примечание.* Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%), медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль) или  $M \pm SD$ . ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ХБП — хроническая болезнь почек.

Таблица 2. ОШ (одномерный анализ) для переменных, ассоциированных с увеличением риска всех тяжелых ССО (фатальных и нефатальных) и фатальных тяжелых ССО

Показатель	Одномерный анализ, ОШ (95% ДИ от)	
	все тяжелых ССО	фатальные тяжелые ССО
вч-СРБ ( $\geq 5$ мг/л)	5,24 (от 1,81 до 15,19)	6,96 (от 0,92 до 52,90)
ХБП $\geq$ III стадии (СКФ $< 60$ мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> )	3,52 (от 1,60 до 7,75)	42,34 (от 13,15 до 136,31)
Прием алкоголя ( $> 20$ г/сут)	1,43 (от 0,52 до 3,96)	2,81 (от 0,36 до 21,72)
ИБС	3,57 (от 1,86 до 6,87)	1,11 (от 0,39 до 3,16)
Семейный анамнез преждевременной ИБС ( $< 55$ лет)	3,35 (от 1,67 до 6,71)	4,82 (от 1,39 до 16,76)
АГ	9,27 (от 1,23 до 69,79)	2,81 (от 0,36 до 21,72)
СД-2	1,37 (от 0,70 до 2,68)	2,35 (от 0,90 до 6,14)
Терапия аллопуринолом	1,48 (от 0,79 до 2,76)	2,97 (от 0,97 до 9,05)
Возраст $\geq 45$ лет	3,37 (от 1,44 до 7,85)	4,05 (от 0,92 до 17,81)
Гиперхолестеринемия ( $> 190$ мг/дл)	1,14 (от 0,60 до 2,17)	2,09 (от 0,87 до 4,99)
МК $> 552$ мкмоль/л (верхний квартиль)	1,33 (от 0,69 до 2,55)	1,81 (от 0,72 до 4,54)
Предшествующие тяжелые ССО	3,19 (от 1,50 до 6,80)	3,49 (от 1,31 до 9,33)
Ожирение	1,20 (от 0,65 до 2,19)	1,44 (от 0,56 до 3,67)
Курение	1,66 (от 0,89 до 3,07)	1,75 (от 0,71 до 4,28)
Хронический артрит	1,53 (от 0,83 до 2,84)	1,33 (от 0,53 до 3,30)
МК $> 360$ мкмоль/л	0,99 (от 0,45 до 2,15)	1,34 (от 0,38 до 4,75)
ХСН	2,78 (от 1,20 до 6,45)	2,91 (от 0,98 до 8,70)
Подкожные тофусы	1,49 (от 0,82 до 2,71)	2,15 (от 0,89 до 5,20)
МС	1,16 (от 0,63 до 2,14)	2,12 (от 0,76 до 5,96)
Терапия диуретиками	2,38 (от 1,24 до 4,57)	1,76 (от 0,68 до 4,56)

Видно, что тяжесть течения подагры в когорте за время наблюдения не увеличилась, однако частота развития сопутствующих заболеваний резко возросла (АГ, СД-2, ИБС, ХСН). Средний период наблюдения составил  $6,9 \pm 2$  года (медиана 7,07 года при 95% ДИ от 0,23 до 9,71 года; 1727 человеко-лет). За это время умерли 32 (13%) пациента. У 22 (69%) из них смерть связана с ССЗ: острый ИМ — у 4 (12%), сердечная недостаточность у 9 (29%), нетравматическое внутримозговое кровоизлияние или инфаркт мозга у 6 (19%), аневризма аорты и ее рассечение у 1 (3%), эмболия и тромбоз артерий у 2 (6%).

Другими причинами смерти были раковое заболевание у 5 (16%) больных, заболевание крови и кровеносных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм — у 2 (6%), заболевание дыхательной системы — у 1 (3%) и внешние причины смерти — у 2 (6%).

Кроме того, у 36 больных впервые выявлены нефатальные тяжелые ССО. В целом определено 58 случаев тяжелых ССО (фатальных и нефатальных).

В одномерном анализе выбраны переменные, которые могли быть ассоциированы с риском развития всех тяжелых ССО и фатальных тяжелых ССО (табл. 2).

Переменные, которые могли быть ассоциированы с риском развития всех тяжелых ССО, выбраны для многомерного анализа логистической регрессии: возраст  $\geq 45$  лет, предшествующие тяжелые ССО, семейный анамнез преждевременной ИБС (возраст  $< 55$  лет), СД-2, АГ, ожирение, МС, ИБС, ХСН, ХБП  $\geq$  III стадии, курение, прием алкоголя ( $> 20$  г/сут), прием диуретиков, гиперхолестеринемия, уровень вч-СРБ в сыворотке крови ( $> 5$  мг/л); переменные, характеризующие подагру (уровень в сыворотке крови МК  $> 360$  мкмоль/л и  $> 552$  мкмоль/л (верхний квартиль), хронический подагрический артрит, подкожные тофусы, прием аллопуринола).

Логистический регрессионный анализ показал, что только 5 переменных обнаруживали независимую ассоциацию со всеми тяжелыми ССО: повышенный уровень вч-СРБ 5,71 (при 95% ДИ от 1,57 до 20,77), ХБП  $\geq$  III стадии 4,76 (95% ДИ от 1,62 до 13,99), прием алкоголя 4,23 (95% ДИ от 1,16 до 15,39), ИБС 3,67 (95% ДИ от 1,35 до 10,00), семейный анамнез преждевременной ИБС 3,09 (95% ДИ от 1,32 до 7,26). Уровень МК  $> 360$  мкмоль/л и  $> 552$  мкмоль/л (верхний квартиль) в сыворотке крови не ассоциировался с риском развития всех тяжелых ССО (рис. 1, а).

ОШ фатальных тяжелых ССО рассчитано отдельно. В логистический регрессионный анализ включили следующие переменные: возраст  $\geq 45$  лет, предшествующие тяжелые ССО, семейный анамнез преждевременной ИБС (возраст  $< 55$  лет), СД-2, АГ, ожирение, МС, ИБС, ХСН, ХБП  $\geq$  III стадии, курение, прием алкоголя ( $> 20$  г/сут), прием диуретиков, гиперхолестеринемия, уровень вч-СРБ ( $> 5$  мг/л) в сыворотке крови; переменные, характеризующие подагру: уровень МК  $> 360$  мкмоль/л и  $> 552$  мкмоль/л (верхний квартиль) в сыворотке крови, хронический подагрический артрит, подкожные тофусы, прием аллопуринола.

Логистический регрессионный анализ показал, что для фатальных тяжелых ССО обнаруживали ассоциацию следующие переменные: повышенный уровень вч-СРБ 14,26 (95% ДИ от 1,36 до 149,19), ХБП  $\geq$  III стадии 8,42 (95% ДИ от 1,63 до 43,38), семейный анамнез преждевременной ИБС 7,53 (95% ДИ от 1,42 до 40,01), гиперхолестеринемия 3,72 (95% ДИ от 1,27 до 10,93) и прием аллопуринола 4,47 (95% ДИ от 1,02 до 19,52). Среди клинических показателей подагры только верхний квартиль уровня МК ( $> 552$  мкмоль/л) в сыворотке крови ассоциировался с риском развития фатальных тяжелых ССО (см. рис. 1, б).

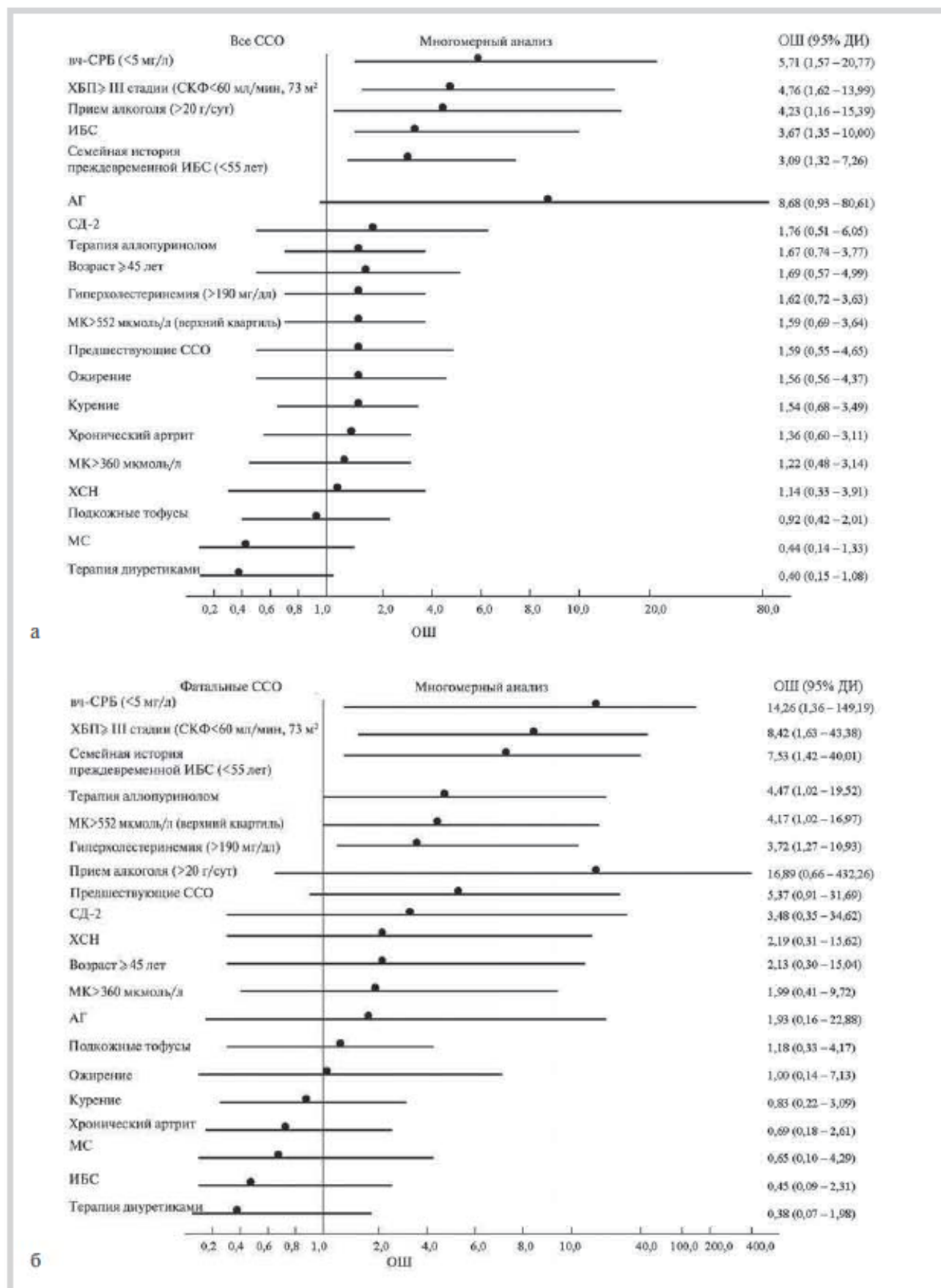


Рис. 1. ОШ (многомерный анализ, логистическая регрессия) для переменных, ассоциированных с увеличением риска развития всех тяжелых ССО (фатальных и нефатальных; а) и фатальных тяжелых ССО (б).

Кривые выживаемости начали различаться в первые несколько лет наблюдения. У больных с высоким уровнем вч-СРБ ( $\geq 5$  мг/л) имелся повышенный риск смерти от всех причин (логранговый критерий 5,681;  $p < 0,05$ ) и смертности от ССЗ (логранговый критерий 3,905;  $p < 0,05$ ). Кривые выживаемости Каплана—Мейера у пациентов с вч-СРБ выше ( $n=193$ ) или ниже ( $n=58$ ) 5 мг/л отражены на рис. 2, а и б соответственно.

## Обсуждение

Очевидно, что для создания оптимальной профилактической стратегии для ССО необходимо знать, какие ФР могут при этом иметь решающее значение. В этом отношении подагра — оптимальная модель для изучения, так как помимо гиперурикемии и воспаления связана с СД-2, АГ, МС, почечной недостаточностью, дислипидемией и

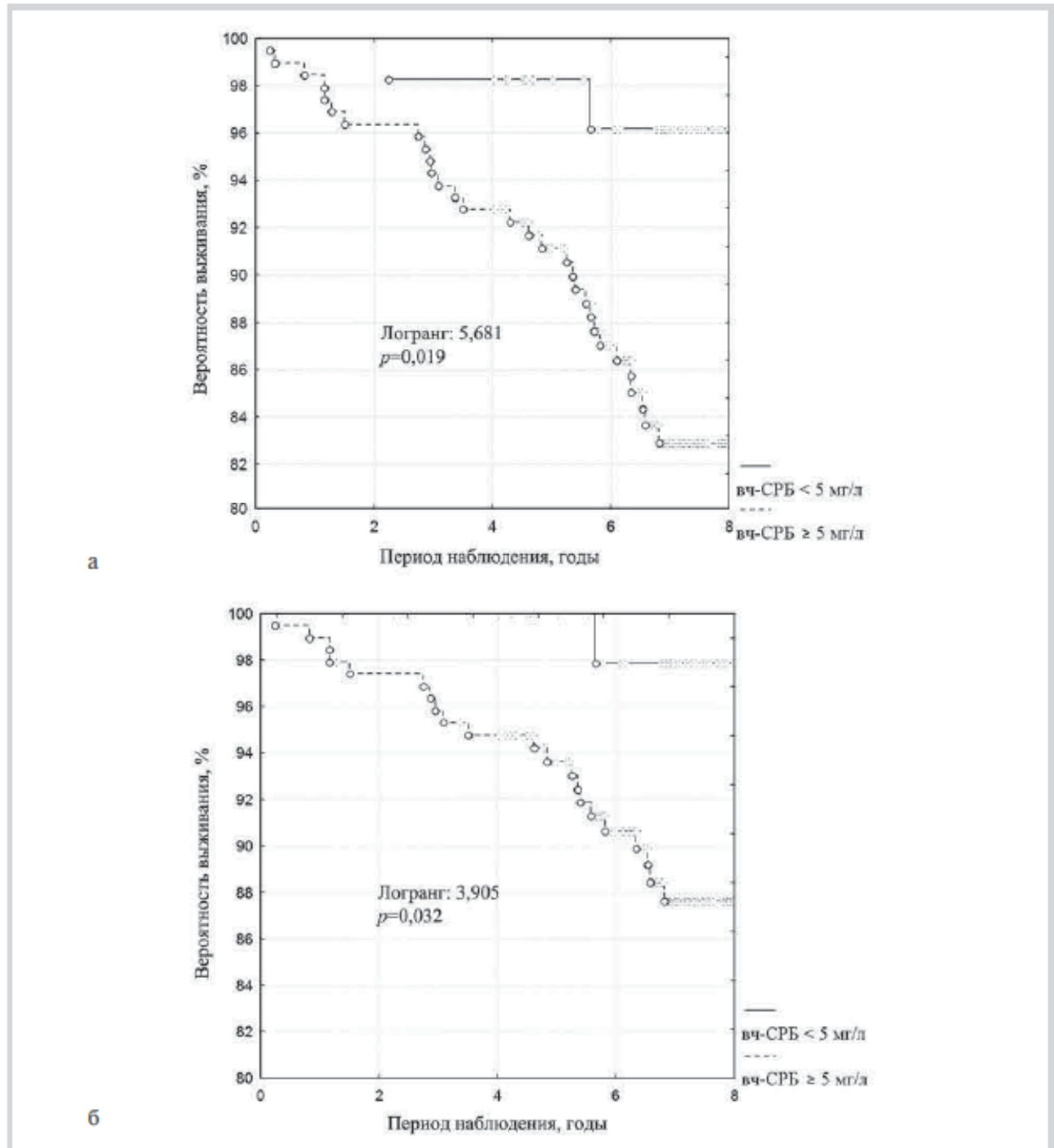


Рис. 2. Кривая выживаемости Каплана—Мейера пациентов с уровнем вч-СРБ  $\geq 5$  мг/л ( $n=193$ ) или < 5 мг/л ( $n=58$ ). а — общая смертность; б — смертность от ССО.

ССЗ, а высокая смертность от ССЗ у больных подагрой показана в ряде эпидемиологических и экспериментальных исследований [4, 5, 9, 28, 29].

Недавно проведенный метаанализ демонстрирует, что подагра увеличивает риск смерти от ССЗ и развития ИБС независимо от сосудистых ФР [30]. Традиционно причиной этого рассматривают гиперурикемию. Она как важнейшая и, возможно, единственная причина развития подагры может быть, во-первых, связующим звеном между подагрой и сочетанными заболеваниями, во-вторых, независимо влиять на риск развития атеросклероза [31, 32]. Гиперурикемия связана с АГ [33, 34], но, независимо от нее и других факторов, влияет на атерогенез, пагубно воздействуя на функцию эндотелия, индуцируя продукцию провоспалительных и прооксидантных веществ, адгезивность тромбоцитов [35, 36]. Однако исследования, в которых изучалась ассоциация гиперурикемии и риска смерти от ССЗ, дают противоречивые результаты. По данным метаанализа от 2005 г., измерение уровня МК в сыворотке крови едва ли полезно для уточнения прогноза ИБС, и этот фактор вряд ли является определяющим ФР заболевания в общей популяции [37]. Кроме того, чем больше скорректированных ФР включено в исследование, тем меньше была роль МК. Исследования в рамках метаанализа, в которых использовались 8–9 факторов, показали, что уровень МК в сыворотке крови не влиял на относительный риск развития ИБС.

Если в популяции гиперурикемия не является или является слабым предиктором ССЗ, то она становится прогностически значимым независимым ФР у пациентов с высоким или очень высоким риском развития ССЗ [38]. При этом в условиях локальной ишемии наряду с активацией окислительного стресса и продукцией активных форм кислорода, одновременно с активацией ксантиноксидазы происходит увеличение образования МК, а не только снижение экскреции, которое развивается при ожирении, инсулино- и лептинорезистентности, снижении функции почек, АГ [39]. Возможно, что в этих условиях мощная антиоксидантная активность МК преодолевается прооксидантными и провоспалительными эффектами, обусловленными накоплением активных форм кислорода [38]. Однако неясно, какой степени должны быть активация окислительного стресса и образование свободных радикалов под влиянием повышенного уровня МК в сыворотке крови, и если это в свою очередь вызывает воспалительную реакцию и повреждение сосудистой стенки, то при каком именно уровне МК в сыворотке может уменьшаться риск развития тяжелых ССО.

В исследовании F. Perez-Ruiz и соавт. [7] достоверное влияние на риск смерти от ССЗ у больных подагрой оказывал уровень МК только в верхних квартилях (59,5 ммоль/л) и это влияние было очень умеренным по сравнению с другими факторами (относительный риск 1,16 при 95% ДИ от 1,03 до 1,32). Наши результаты оказались сопоставимыми: уровень МК в сыворотке крови так же связан с риском смерти от ССЗ только в верхнем квартале.

Другой результат нашего исследования состоял в том, что мы не выявили благоприятного влияния терапии аллопуринолом на риск развития тяжелых ССО. Более того, прием аллопуринола был связан с небольшим увеличением этого риска. Данный факт можно объяснить тем, что большинство наших пациентов не достигли целевого

уровня МК в сыворотке крови, а дозы аллопуринола были низкими. Аллопуринол улучшает функцию эндотелия путем глубокого снижения сосудистого окислительного стресса и уменьшает массу левого желудочка, но это показано только при высоких дозах приема препарата (600 мг ежедневно) [40]. В когортном исследовании с использованием записей из базы данных, проведенном с целью изучения влияния терапии аллопуринолом на риск развития тяжелых ССО и смертность, показано, что более высокие, но не низкие, дозы аллопуринола связаны с лучшим контролем уровня уратов и меньшим риском развития тяжелых ССО и смерти [41]. Влияние аллопуринола на АД может также зависеть от дозы и быть очень умеренным [42]. В крупном популяционном исследовании, спроектированном с целью выявления связи между терапией аллопуринолом и последующим риском развития тяжелых ССО, показано наличие ассоциации между терапией аллопуринолом для больных подагрой и увеличением катастроф, связанных с ССЗ. Авторы высказали гипотезу, что возможно терапия аллопуринолом может служить в качестве прогностического фактора, предполагая худший исход тяжелых ССО. В то же время, по данным M. Dubreuil и соавт. [43], прием аллопуринола пациентами с подагрой снижал на 19% кумулятивную частоту смерти от любой причины. Подобный анализ, проведенный в рамках этого исследования для пациентов, принимающих аллопуринол по любой причине (страдали подагрой только 84%), также показал достоверное снижение риска смерти, но на 11%.

Как и в недавнем исследовании F. Perez-Ruiz и соавт. [7], мы включили в анализ параметры тяжести подагры. Однако в отличие от данных F. Perez-Ruiz и др. мы не получили ассоциацию между параметрами, отражающими тяжесть подагры, и риском смерти от ССО и развития тяжелых ССО, но обнаружили таковую между упомянутыми выше рисками и воспалением. В настоящее время исследование гипотезы, согласно которой воспаление может играть главную роль на всех этапах атеротромботического процесса, вышел из рамок лабораторных доказательств в клинические исследования, объединяя воспалительные биомаркеры, такие как *vc-CRP*, с риском будущих тяжелых ССО, и поиском пользы от терапии, направленной на снижение риска развития тяжелых ССО путем влияния на воспаление [44, 45]. В настоящее время хроническое воспаление рассматривается как ключевой фактор риска развития тяжелых ССО у пациентов с ревматоидным артритом, спондилоартритом и псориатическим артритом, как и традиционные ФР, поскольку адекватный контроль активности заболевания рекомендован для снижения риска развития тяжелых ССО [46].

Острое воспаление считается характерным признаком подагрического воспаления. Существуют данные, что обострение подагры связано с увеличением риска неблагоприятного исхода от сердечной недостаточности и смерти от всех причин [15]. Однако подагра сопровождается хроническим воспалением. У пациентов с нелеченой подагрой в межприступный период повышено количество лейкоцитов в СЖ по сравнению с теми, у кого урикемия хорошо контролируется [18]. J. Carter и соавт. [47] обнаружили хроническое воспаление синовиальной оболочки, подтвержденное выявлением синовиального паннуса на

усиленных с помощью контрастирования магнитно-резонансных снимках у 63 (87,5%) из 72 больных с подагрой в межприступный период. Следует отметить, что они не обнаружили корреляции между наличием или тяжестью синовиального паниуса и уровнем МК в сыворотке крови. Вместе с тем отложения кристаллов моноурата натрия и субклиническое воспаление в тканях пациента с подагрой могут быть найдены до первого приступа подагрического артрита [48, 49]. Кроме того, у пациентов с подагрой, обследованных дважды, в период острого приступа артрита и в межприступный период, количество воспаленных суставов по данным ультразвукового исследования не уменьшилось и уровень вч-СРБ был сопоставимым [50]. Возможно, это было типичное для подагры хроническое воспаление, что может быть самым важным фактором, не зависящим от клинических проявлений и, возможно, интенсивности гиперурикемии.

Исследование имело некоторые ограничения, основным из которых можно считать небольшое число участников. Это ограничение частично компенсировано длительностью периода наблюдения и, таким образом, высокой частотой развития зарегистрированных тяжелых ССО. Несмотря на то что исследование было проспективным, визиты пациентов были не обязательными. Кроме того, мы не сделали отдельный анализ первичных и вторичных тяжелых ССО. Наконец, поскольку пациенты наблюдались в научном учреждении, мы можем предположить, что они имели более тяжелое течение подагры, чем те, которые наблюдались врачом первичного звена или ревматологом в других медицинских центрах.

Преимуществом этого исследования является то, что все больные продиагностированы только после того, как кристаллы моноурата натрия были определены в СЖ. Таким образом, мы полностью избежали набора в исследование пациентов с ошибочно диагностируемой подагрой. Например, A. Malik и соавт. [51] установлено, что прогностическое значение различных классификационных и диагностических критериев подагры не превышало 70% по сравнению с «золотым стандартом» диагностики подагры путем идентификации в СЖ кристалла. Кроме того, клинические характеристики подагры при динамическом наблюдении включены нами в анализ, в то время как исследования, основанные на анализе обширных национальных баз данных, не имеют такой возможности.

В заключение, согласно нашим результатам мы предполагаем, что, помимо традиционных ФР, наличие хронического воспаления и высокого уровня МК в сыворотке крови может объяснить высокую частоту как фатальных, так и нефатальных тяжелых ССО у пациентов с подагрой.

**Благодарности.** Статья посвящена памяти проф. В.Г. Барсковой, заведовавшей лабораторией микрокристаллических артритов ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия).

Авторы выражают благодарность за помощь в проведении исследования И.А. Якуниной, Е.В. Ильиных, Ф.М. Кудяевой, С.А. Владимирову (ФАНО ФГБНУ «НИИР им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия).

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА

- Roddy E, Doherty M. Epidemiology of gout. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(6):223. doi:10.1186/ar3199
- Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Rising burden of gout in the UK but continuing suboptimal management: a nationwide population study. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(4):661-667. doi:10.1136/annrheumdis-2013-204463
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum*. 2011;63(10):3136-3141. doi:10.1002/art.30520
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894-900.
- Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, Grandits G, Kuller LH.; MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1104-1110. doi:10.1001/archinte.168.10.1104
- Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, Lin CM, Chen HW, Yu KH. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49(1):141-146. doi:10.1093/rheumatology/kep364
- Perez-Ruiz F, Martínez-Indart L, Carmona L, Herrero-Berites AM, Pijoan JL, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177-182. doi:10.1136/annrheumdis-2012-202421
- Kuo CF, Yu KH, See LC. et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):111-117. doi:10.1093/rheumatology/kes169
- Seminog OO, Goldacre MJ. Gout as a risk factor for myocardial infarction and stroke in England: evidence from record linkage studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(12):2251-2259. doi:10.1093/rheumatology/ket293
- Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012;2(1):e000282. doi:10.1136/bmjopen-2011-000282
- Krishnan E, Akhras KS, Sharma H, Marynchenko M, Wu E, Tawk RH, Liu J, Shi L. Serum urate and incidence of kidney disease among veterans with gout. *J Rheumatol*. 2013;40(7): 1166-1172. doi:10.3899/jrheum.121061
- Krishnan E, Pandya BJ, Lingala B, Hariri A, Dabbous O. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(1):R10. doi:10.1186/ar3684
- Weir CJ, Muir SW, Walters MR, Lees KR. Serum urate as an independent predictor of poor outcome and future vascular events after acute stroke. *Stroke*. 2003;34(8):1951-196.



14. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Tziomalos K, Sileli M, Savvatiannos S, Kakafika A, Gossios T, Krikis N, Moschou I, Xochellis M, Athyros VG. Serum uric acid as an independent predictor of early death after acute stroke. *Circ J*. 2007;71(7):1120-1127.
15. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Pilote L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1358-1364.  
doi:10.1001/archinternmed.2010.198
16. Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2688-2696.
17. Liu KL, Lee HF, Chou SH, Lin YC, Lin CP, Wang CL, Chang CJ, Hsu LA. Acute gouty arthritis complicated with acute ST elevation myocardial infarction is independently associated with short- and long-term adverse non-fatal cardiac events. *Clin Rheumatol*. 2014;33(1):91-98.  
doi:10.1007/s10067-013-2376-2
18. Pascual E. Persistence of monosodium urate crystals and low-grade inflammation in the synovial fluid of patients with untreated gout. *Arthritis Rheum*. 1991;34(2):141-145.
19. Chen CJ, Shi Y, Hearn A, Fitzgerald K, Golenbock D, Reed G, Akira S, Rock KL. MyD88-dependent IL-1 receptor signaling is essential for gouty inflammation stimulated by monosodium urate crystals. *J Clin Invest*. 2006;116(8):2262-2271.
20. Stamp LK, Turner R, Khalilova IS, Zhang M, Drake J, Forbes LV, Kettle AJ. Myeloperoxidase and oxidation of uric acid in gout: implications for the clinical consequences of hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(11):1958-1965.  
doi:10.1093/rheumatology/keu218
21. Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(6):1102-1111.
22. Heslop CL, Frohlich JJ, Hill JS. Myeloperoxidase and C-reactive protein have combined utility for long-term prediction of cardiovascular mortality after coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(11):1102-1109.  
doi:10.1016/j.jacc.2009.11.050
23. Erdogan D, Gullu H, Caliskan M, Yildirim E, Bilgi M, Ulus T, Sezgin N, Muderrisoglu H. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. *Int J Clin Pract*. 2005;59(11):1276-1282.
24. Karbowska A, Boratynska M, Kusztal M, Klinger M. Hyperuricemia is a mediator of endothelial dysfunction and inflammation in renal allograft recipients. *Transplant Proc*. 2009;41(8):3052-3055.  
doi:10.1016/j.transproceed.2009.07.080
25. Neogi T, George J, Rekhraj S, Struthers AD, Choi H, Terkeltaub RA. Are either or both hyperuricemia and xanthine oxidase directly toxic to the vasculature? A critical appraisal. *Arthritis Rheum*. 2012;64(2):327-338.  
doi:10.1002/art.33369
26. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. 10th Revision. Volume 1-3. Russian edition. *Medicine*. The World Health Organization, Geneva. 1995.
27. World Health Organization: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, Version for 2010. Geneva: *World Health Organization*. Accessed Jun 2011. <http://apps.who.int/classifications/apps/isd/isd/10online/>
28. Kuo CF, Yu KH, See LC, Chou IJ, Tseng WY, Chang HC, Shen YM, Luo SF. Elevated risk of mortality among gout patients: a comparison with the national population in Taiwan. *Joint Bone Spine*. 2011;78(6):577-580.  
doi:10.1016/j.jbspin.2011.01.007
29. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, Cronin CJ, Abdalla AA, Kieran TJ, Murthy BV, Hegarty A, Hannigan A, Nguyen HT. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647-658.  
doi:10.1093/qjmed/hct083
30. Clarson LE, Chandratne P, Hider SL, Belcher J, Heneghan C, Roddy E, Mallen CD. Increased cardiovascular mortality associated with gout: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(3):335-343.  
doi:10.1177/2047487313514895
31. Rock KL, Kataoka H, Lai JJ. Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(1):13-23.  
doi:10.1038/nrrheum.2012.143
32. Krishnan E, Pandya BJ, Chung L, Dabbous O. Hyperuricemia and the risk for subclinical coronary atherosclerosis--data from a prospective observational cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(2):R66.  
doi:10.1186/ar3322
33. Sundström J, Sullivan L, D'Agostino RB, Levy D, Kannel WB, Vasani RS. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension*. 2005;45(1):28-33.
34. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP, Evans GW, Nieto FJ, Wagenknecht LE, Wofford MR, Herrington DM. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the atherosclerosis risk in communities study. *Hypertension*. 2006;48(6):1037-1042.
35. Tavit Y, Kaya MG, Oktar SO, Sen N, Okyay K, Yazici HU, Cengel A. Uric acid level and its association with carotid intima-media thickness in patients with hypertension. *Atherosclerosis*. 2008;197(1):159-163.
36. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1811-1821.  
doi:10.1056/NEJMra0800885
37. Wheeler JG, Juzwishin KD, Eiriksdottir G, Gudnason V, Danesh J. Serum uric acid and coronary heart disease in 9,458 incident cases and 155,084 controls: prospective study and meta-analysis. *PLoS Med*. 2005;2(3):e76.
38. Strazzullo P, Puig JG. Uric acid and oxidative stress: relative impact on cardiovascular risk? *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2007;17(6):409-414.
39. Kaufman M, Guglin M. Uric acid in heart failure: a biomarker or therapeutic target? *Heart Fail Rev*. 2013;18(2):177-186.  
doi:10.1007/s10741-012-9322-2
40. George J, Carr E, Davies J, Belch JJ, Struthers A. High-dose allopurinol improves endothelial function by profoundly reducing vascular oxidative stress and not by lowering uric acid. *Circulation*. 2006;114(23):2508-2516.
41. Wei L, Mackenzie IS, Chen Y, Struthers AD, MacDonald TM. Impact of allopurinol use on urate concentration and cardiovascular outcome. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71(4):600-607.  
doi:10.1111/j.1365-2125.2010.03887.x
42. Beattie CJ, Fulton RL, Higgins P, Padmanabhan S, McCallum L, Walters MR, Dominiczak AF, Touyz RM, Dawson J. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension. *Hypertension*. 2014;64(5):1102-1107.  
doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03953
43. Dubreuil M, Zhu Y, Zhang Y, Seeger JD, Lu N, Rho YH, Choi HK. Allopurinol initiation and all-cause mortality in the general population. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(7):1368-1372.  
doi:10.1136/annrheumdis-2014-205269
44. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart dis-

- ease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9709):132-140.  
doi:10.1016/S0140-6736(09)61717-7
45. Braunwald E. Creating controversy where none exists: the important role of C-reactive protein in the CARE, AFCAPS/TexCAPS, PROVE IT, REVERSAL, A to Z, JUPITER, HEART PROTECTION, and ASCOT trials. *Eur Heart J*. 2012;33(4):430-432.  
doi:10.1093/eurheartj/ehr310
46. Peters MJ, Symmons DP, McCarey D, Dijkmans BA, Nicola P, Kvien TK, McInnes IB, Haentzschel H, Gonzalez-Gay MA, Provan S, Semb A, Sidiropoulos P, Kitas G, Smulders YM, Soubrier M, Szekanecz Z, Sattar N, Nurmohamed MT. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):325-331.  
doi:10.1136/ard.2009.113696
47. Carter JD, Patelli M, Anderson SR, Prakash N, Rodriguez EJ, Bateman H, Sterrett A, Valeriano J, Ricca LR. An MRI assessment of chronic synovial-based inflammation in gout and its correlation with serum urate levels. *Clin Rheumatol*. 2015;34(2):345-351.  
doi:10.1007/s10067-014-2644-9
48. Pineda C, Amezcua-Guerra LM, Solano C, Rodriguez-Henriquez P, Hernández-Díaz C, Vargas A, Hofmann F, Gutiérrez M. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(1):R4.  
doi:10.1186/ar3223
49. De Miguel E, Puig JG, Castillo C, Peiteado D, Torres RJ, Martín-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(1):157-158.  
doi:10.1136/ard.2011.154997
50. Chowalloor P, Cheah P, Keen HI. Subclinical Synovial Inflammation in Gout. *Arthritis & Rheumatology*. ACR 2014;66(11) (Suppl.):S64.
51. Malik A, Schumacher HR, Dinnella JE, Clayburne GM. Clinical diagnostic criteria for gout: comparison with the gold standard of synovial fluid crystal analysis. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(1):22-24.  
doi:10.1097/RHU.0b013e3181945b79

Поступила 22.12.16