

Распространенность факторов риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой

Е.И. Маркелова¹, М.С. Елисеев², Е.В. Ильиных², Д.Е. Каратеев¹,
С.И. Глухова², Е.Л. Насонов^{2,3}

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» 129110, Российская Федерация, Москва, ул. Щепкина, 61/2
²ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» 115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а
³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет) 119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

¹Moscow Regional Research and Clinical Institute

129110, Russian Federation, Moscow, Shchepkina str., 61/2

²V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology 115522, Russian Federation, Moscow,

Kashirskoye Highway, 34A

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health Care of Russian Federation (Sechenov University) 119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8, building 2

Контакты: Маркелова Евгения Иннокентьевна, evgenia-i.m@yandex.ru

Contacts: Evgenia Markelova, evgenia-i.m@yandex.ru

Поступила 06.07.2023

Принята 18.09.2023

Введение. Подагра ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности, поэтому связь ишемической болезни сердца (ИБС) с подагрой заслуживает пристального изучения. **Цель исследования** – уточнить частоту ишемической болезни сердца и случаев развития инфаркта миокарда (ИМ) у мужчин с подагрой, выявить факторы (традиционные для сердечно-сосудистых заболеваний и связанные с подагрой), ассоциирующиеся с повышенным риском развития ишемической болезни сердца в данной когорте.

Материал и методы. В исследование включено 286 пациентов мужского пола старше 18 лет с диагнозом подагры; медиана возраста – 51,2 [42,8; 59,4] года, длительности заболевания – 6,2 [3,8; 12,1] года. Пациентам выполнено стандартное клиническое обследование, скрининг традиционных факторов риска (ТФР) ССЗ. Проведен анализ влияния различных факторов на развитие ИБС у больных подагрой методом вычисления отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) с построением графиков форест-плот.

Результаты. ИБС выявлена у 111 (38,8%) пациентов (у 29,7% в анамнезе был ИМ). Пациенты с ИБС были старше, чем больные без ИБС (медиана возраста – 56,7 [52,1; 61,1] и 46,2 [40,6; 53,4] года соответственно), имели большую длительность подагры (9,3 [4,7; 15,1] и 5,6 [3,3; 9,7] года соответственно; $p < 0,05$). Выявлена связь с развитием ИБС у больных подагрой следующих параметров: абдоминального ожирения (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,2–10,9), семейного анамнеза ИБС (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,7), длительности подагры более 10 лет (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,6–4,7), возраста дебюта подагры старше 35 лет (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,6–11,7), внутрикостных тофусов (ОШ=3,03; 95% ДИ: 1,8–5,01), нефролитиаза (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,04–3,04), хронической болезни почек (ХБП) в анамнезе (ОШ=5,6; 95% ДИ: 2,7–11,4), сывороточного уровня общего холестерина (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,0–2,8), сывороточного уровня общего креатинина (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,2–5,1).

Заключение. В выборке больных подагрой мужского пола выявлена высокая распространенность ИБС (38,8%), у трети из них был в анамнезе ИМ. По данным статистического анализа выявлена связь между тяжестью течения подагры, ТФР ССЗ, ХБП в анамнезе и наличием ИБС, позволяющая предположить взаимоусиливающее влияние данных факторов на риск развития ИБС у больных подагрой.

Ключевые слова: подагра, ишемическая болезнь сердца, традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, хроническая болезнь почек

Для цитирования: Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Ильиных ЕВ, Каратеев ДЕ, Глухова СИ, Насонов ЕЛ.

Распространенность факторов риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой.

Научно-практическая ревматология. 2023;61(5):562–568.

THE PREVALENCE AND FACTORS ASSOCIATED WITH CORONARY HEART DISEASE IN PATIENTS WITH GOUT

Evgenia I. Markelova¹, Maxim S. Eliseev², Ekaterina V. Ilinykh², Dmitry E. Karateev¹,
Svetlana I. Gluhova², Evgeny L. Nasonov^{2,3}

Background. Gout is associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD) morbidity and mortality. Therefore, an association between coronary heart disease (CHD) and gout deserves careful examination.

The aim of this study was to determine the prevalence of CHD and factors associated with CHD in patients (pts) with gout.

Methods. 286 male patients with gout were included; age – 51.2 [42.8; 59.4] years (ys), disease duration – 6.2 [3.8; 12.1] ys. All patients underwent standard clinical examination, screening traditional risk factors (TRF) of CVD. We estimated the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

Results. CHD was found in 111 out of the 286 pts (38.8%), MI had a history in 29.7%. Compared to individuals with CHD, participants without CHD were older (56.7 [52.1; 61.1] vs 46.2 [40.6; 53.4] ys), had longer duration of gout (9.3 [4.7; 15.1] vs 5.6 [3.3; 9.7] ys) (for all $p < 0.05$). Abdominal obesity (OR=3.6; 95% CI: 1.2–10.9), family history of CHD (OR=2.2; 95% CI: 1.3–5.4), disease duration of gout more 10 ys (OR=2.8; 95% CI: 1.6–4.7), age of gout onset <35 ys (OR=5.5; 95% CI: 2.6–11.7), intraosseous tophi (OR=3.03; 95% CI: 1.8–5.01), nephrolithiasis (OR=1.7; 95% CI: 1.04–3.04), renal failure (OR=5.6; 95% CI: 2.7–11.4), serum total cholesterol (TC) (OR=1.6; 95% CI: 1.0–2.8), serum creatinine (OR=2.5; 95% CI: 1.2–5.1), increased the risk for CHD in patients with a gout.

Conclusions. The prevalence of CHD was 38.8% among individuals with gout (third of patients had a history of MI 29.7%). Our study showed that both TRFs of CVD and the severity of gout and a history of renal failure contribute to the development of CHD in patients with gout.

Key words: gout, coronary heart disease, traditional risk factors of cardiovascular disease, chronic kidney disease

For citation: Markelova EI, Eliseev MS, Ilinykh EV, Karateev DE, Gluhova SI, Nasonov EL. The prevalence and factors associated with coronary heart disease in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2023;61(5):562–568 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2023-562-568

Подагра является наиболее распространенным в мире воспалительным артритом, развивающимся преимущественно у мужчин на фоне устойчивого повышения уровня уратов в сыворотке крови и с постепенным увеличением его распространенности с возрастом [1]. Данные многочисленных исследований демонстрируют связь подагры с коморбидной патологией, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни почек, эректильную дисфункцию, синдром обструктивного апноэ сна, остеопороз, венозную тромбоземболию [2]. В большой когорте больных подагрой более половины смертей приходилось на ССЗ, и смертность от ССЗ возрастала с увеличением тяжести подагры [3]. Отмечена связь подагры с повышенным риском развития ишемической болезни сердца (ИБС), включая инфаркт миокарда (ИМ) [2]. В ряде независимых исследований показано, что высокий риск ИБС сохраняется после внесения в статистический анализ поправки на традиционные факторы риска (ТФР) ССЗ как у мужчин [4, 5], так и у женщин [6]. Механизмы раннего развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у данной категории больных неоднозначны и кроются в сочетании таких предпосылок, как хроническое воспаление и высокая распространенность ТФР ССЗ [1]. В современных работах неоднозначно оценивается влияние непосредственно гиперурикемии (ГУ) как причины развития ИБС. Менделевский рандомизационный анализ показал, что сывороточная мочевая кислота (МК), вероятно, не является причинным фактором ИБС, хотя и увеличивает риск внезапной сердечной смерти [7]. С другой стороны, ГУ может индуцировать отложение кристаллов в стенках сосудов, что способствует нарушению функции эндотелия и гладкой мускулатуры, развитию атеросклероза путем активации ренин-ангиотензиновой системы [8]. При гистологическом исследовании коронарных артерий, фиксированных спиртом, J.J. Park и соавт. [9] обнаружили кристаллы, имеющие двойное лучепреломление, и предположили, что кристаллы МК, присутствующие в коронарных артериях, могут играть роль триггера воспаления, как и при воспалительном процессе в суставах. Отложение кристаллов МК в коронарных артериях потенциально может запускать воспалительный каскад, который приводит к тромбозу и ИМ [9]. Таким образом, актуальными проблемами являются изучение распространенности ИБС и факторов, влияющих на развитие ИБС у больных подагрой.

Цель исследования – уточнить распространенность ишемической болезни сердца и влияние традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний на ее развитие в выборке больных подагрой мужского пола, жителей Москвы и Московской области.

Материал и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ базы данных, включающей 286 пациентов мужского пола, жителей Москвы и Московской области, обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2001 по 2005 г. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом подагры [10]. Критерии включения: возраст старше 18 лет; достоверный диагноз подагры. Критерии исключения: наличие других воспалительных заболеваний суставов; недавно перенесенные генерализованные инфекции (исключая простудные заболевания) и сопутствующие воспалительные заболевания в стадии

обострения; злокачественное новообразование или лимфопролиферативное заболевание. Диагноз ИБС устанавливался кардиологом на основании совокупности жалоб (клиника стенокардии), данных анамнеза (сердечно-сосудистые ТФР), выявления признаков коронарной недостаточности (ишемии, в том числе безболевой) по данным электрокардиографии (ЭКГ), проб с физической нагрузкой, суточного мониторирования ЭКГ и/или наличия патологического зубца Q, данным медицинской документации с указанием на эпизод преходящих ишемических нарушений на ЭКГ в сочетании с повышением уровня тропонина [11].

На момент включения в исследования всем больным осуществлялась регистрация ЭКГ в 12 стандартных отведениях на кардиографе «Fukuda» (Япония). У всех пациентов оценивали ТФР ССЗ: возраст, наличие ожирения, статус курения, отягощенный семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте (<55 лет для мужчин и <65 лет для женщин), сахарный диабет (СД), дислипидемию [12]. Дислипидемия расценивалась как повышение уровня общего холестерина (ОХС) $\geq 5,0$ ммоль/л; холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) $\geq 3,0$ ммоль/л и у больных с ИБС $\geq 1,4$ ммоль/л; триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; снижение уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) $\leq 1,2$ ммоль/л у женщин и $\leq 1,0$ ммоль/л у мужчин [12]. Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ ≥ 30 кг/м² соответствовал ожирению [12]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при окружности талии (ОТ) ≥ 94 см [12]. Злоупотребление алкоголем было определено как употребление более 14 единиц в неделю (1 единица соответствует 125 мл вина или 250 мл пива) [13]. Пациентам выполнялось биохимическое исследование крови стандартными методами, включавшее оценку содержания креатинина (норма у мужчин – 70–114 мкмоль/л). Уровень МК в сыворотке крови определяли с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии регистрировалось при сывороточном уровне МК < 360 ммоль/л [14]. Концентрацию С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе «BN ProSpec» (Siemens, Германия), за повышенный был принят уровень > 5 мг/л.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США). Результаты представлены в виде медианы (Me), 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий χ^2 . Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Проведен анализ влияния различных факторов на развитие ИБС у больных подагрой методом вычисления отношения шансов (ОШ) и 95%-го доверительного интервала (95% ДИ) с построением графиков форест-плот.

Результаты

Медиана возраста больных подагрой на момент обращения составляла 51,2 [42,8; 59,4] года, длительности подагры – 6,2 [3,8; 12,1] года. Постоянно уратснижающую терапию (УСТ) аллопуринолом получали 25 (8,7%), эпизодически – 71 (24,8%) пациент. Постоянно один

из нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) в терапевтической дозе принимал 71 (24,8%) пациент, для купирования острого артрита – 254 (88,8%) пациента.

ИБС выявлена у 111 (38,8%) больных подагрой. В зависимости от наличия/отсутствия ИБС больные подагрой были разделены на две группы: в I группу вошли 111 (38,8%) пациентов с ИБС, во II – 175 (61,2%) пациентов без ИБС. ИМ присутствовал в анамнезе у 33 (29,7%) пациентов I группы. На момент обращения больные I группы были старше, имели большую длительность подагры и более поздний возраст начала подагры. По сравнению с пациентами II группы у них было больше пораженных суставов, чаще встречались внутрикостные тофусы, нефролитиаз. По сывороточному уровню СРБ и МК, частоте развития приступов острого артрита в год, длительности последнего обострения, встречаемости подкожных тофусов обе группы были сопоставимы. В I группе чаще, чем во II, выявлялась хроническая болезнь почек (ХБП): у 35 (31,5%) и 11 (6,3%) пациентов соответственно ($p < 0,001$), а также была выше концентрация сывороточного креатинина.

УСТ аллопуринолом постоянно проводилась у 10,8% и 7,4%, периодически – у 27% и 23,4% пациентов I и II группы соответственно ($p > 0,05$). Большинство (89,2% и 88,6% соответственно) пациентов I и II групп принимали один из НПВП для купирования острого артрита ($p > 0,05$). В качестве постоянной терапии один из НПВП в терапевтической дозе чаще принимали в I, чем во II группе (34,2% и 18,8% пациентов соответственно; $p < 0,01$). Не выявлено различий между пациентами обеих групп по отсутствию приема НПВП (табл. 1).

При оценке распространенности ТФР ССЗ отмечено, что у пациентов I группы чаще встречались артериальная гипертензия (АГ), СД 2-го типа, отягощенный семейный анамнез раннего развития ИБС по сравнению с пациентами II группы. Во II группе чаще выявлялось злоупотребление алкоголем. Между пациентами I и II групп не обнаружено различий по показателям липидного профиля и частоте курения (табл. 2).

По данным проведенного статистического анализа выявлена связь между развитием ИБС и тяжестью течения подагры: поражением более 5 суставов (ОШ=3,2; 95% ДИ: 1,9–5,6), наличием внутрикостных тофусов (ОШ=3,0; 95% ДИ: 1,8–5,0), нефролитиазом (ОШ=1,7; 95% ДИ: 1,0–3,0), длительностью подагры более 10 лет (ОШ=2,8; 95% ДИ: 1,6–4,7), дебютом подагры в возрасте старше 35 лет (ОШ=5,5; 95% ДИ: 2,6–11,7), приемом одного из НПВП постоянно и/или для купирования острого артрита (ОШ=1,95; 95% ДИ: 1,2–3,1), ХБП в анамнезе (ОШ=5,6; 95% ДИ: 2,7–11,4) (рис. 1).

Выявлено влияние ТФР ССЗ у больных подагрой на риск развития ИБС: абдоминального ожирения (ОШ=3,6; 95% ДИ: 1,2–10,9), отягощенного семейного анамнеза раннего развития ИБС (ОШ=2,2; 95% ДИ: 1,3–3,7), возраста старше 40 лет (ОШ=17,6; 95% ДИ: 4,1–74,6) (рис. 2).

Также обнаружено влияние на риск развития ИБС у больных подагрой таких лабораторных параметров крови, как повышение сывороточного уровня общего холестерина (ОШ=1,6; 95% ДИ: 1,0–2,8) и креатинина (ОШ=2,5; 95% ДИ: 1,2–5,1) (рис. 3). Однако нами не было выявлено взаимосвязи между содержанием МК в сыворотке и риском развития ИБС (ОШ=1,6; 95% ДИ: 0,7–3,4) (рис. 3).

Таблица 1. Характеристика больных подагрой с ишемической болезнью сердца и без нее

Параметры	I группа (n=111)	II группа (n=175)
Возраст (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	56,7 [52,1; 61,1]	46,2 [40,6; 53,4]*
Возраст дебюта подагры (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	47,4 [39,8; 53,8]	38,4 [33,4; 46,4]*
Длительность подагры (годы), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,3 [4,7; 15,1]	5,6 [3,3; 9,7]*
Общее количество пораженных суставов, Ме [25-й; 75-й перцентили]	8 [6; 15]	6 [4; 10]*
Длительность последнего обострения (нед.), Ме [25-й; 75-й перцентили]	4,0 [2; 13]	3,0 [2; 9]
Частота эпизодов артрита в год, Ме [25-й; 75-й перцентили]	4 [2; 6]	4 [2; 5]
Количество подкожных тофусов у одного пациента, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3 [2; 6]	2 [1; 6]
Подкожные тофусы, n (%)	43 (39)	57 (33)
Внутрикостные тофусы, n (%)	68 (61)	58 (33)*
Нефролитиаз, n (%)	86 (77)	111 (63)*
ХБП, n (%)	35 (31,5)	11 (6,3)*
СРБ (мг/дл), Ме [25-й; 75-й перцентили]	13,8 [5,4; 18,9]	11,5 [5,3; 19,7]
Креатинин (мкмоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	100,7 [90,5; 117,6]	90,5 [82,9; 101]*
МК (ммоль/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	493,8 [420; 575]	493 [409,7; 565]
Постоянный прием аллопуринола, n (%)	12 (10,8)	13 (7,4)
Периодический прием аллопуринола, n (%)	30 (27,0)	41 (23,4)
Постоянный прием НПВП, n (%)	38 (34,2)	33 (18,8)*
Прием НПВП для купирования артрита, n (%)	99 (89,2)	155 (88,6)
Без приема НПВП, n (%)	12 (10,8)	19 (10,9)

Примечание: ХБП – хроническая болезнь почек; СРБ – С-реактивный белок; МК – мочевая кислота; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; * – $p < 0,05$

Таблица 2. Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой с ишемической болезнью сердца и без нее, n (%)

Параметры	I группа (n=111)	II группа (n=175)
АГ	108 (97,3)	135 (77,1)*
Абдоминальное ожирение	106 (95,5)	158 (90,3)
Ожирение (ИМТ \geq 30 кг/м ²)	63 (56,8)	86 (49,1)
СД 2-го типа	25 (22,5)	23 (13,1)*
Повышение уровня ОХС	59 (53,2)	98 (56)
Повышение уровня ХС ЛПНП	57 (51,4)	96 (54,9)
Снижение уровня ХС ЛПВП	54 (48,6)	86 (49,1)
Повышение уровня ТГ	43 (38,7)	83 (47,4)
Отягощенный семейный анамнез раннего развития ИБС	68 (61,3)	73 (41,7)*
Курение	28 (25,2)	57 (32,6)
Злоупотребление алкоголем	8 (7,2)	31 (17,7)*

Примечание: АГ – артериальная гипертензия; ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет; ОХС – общий холестерин; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; ТГ – триглицериды; * – $p < 0,05$

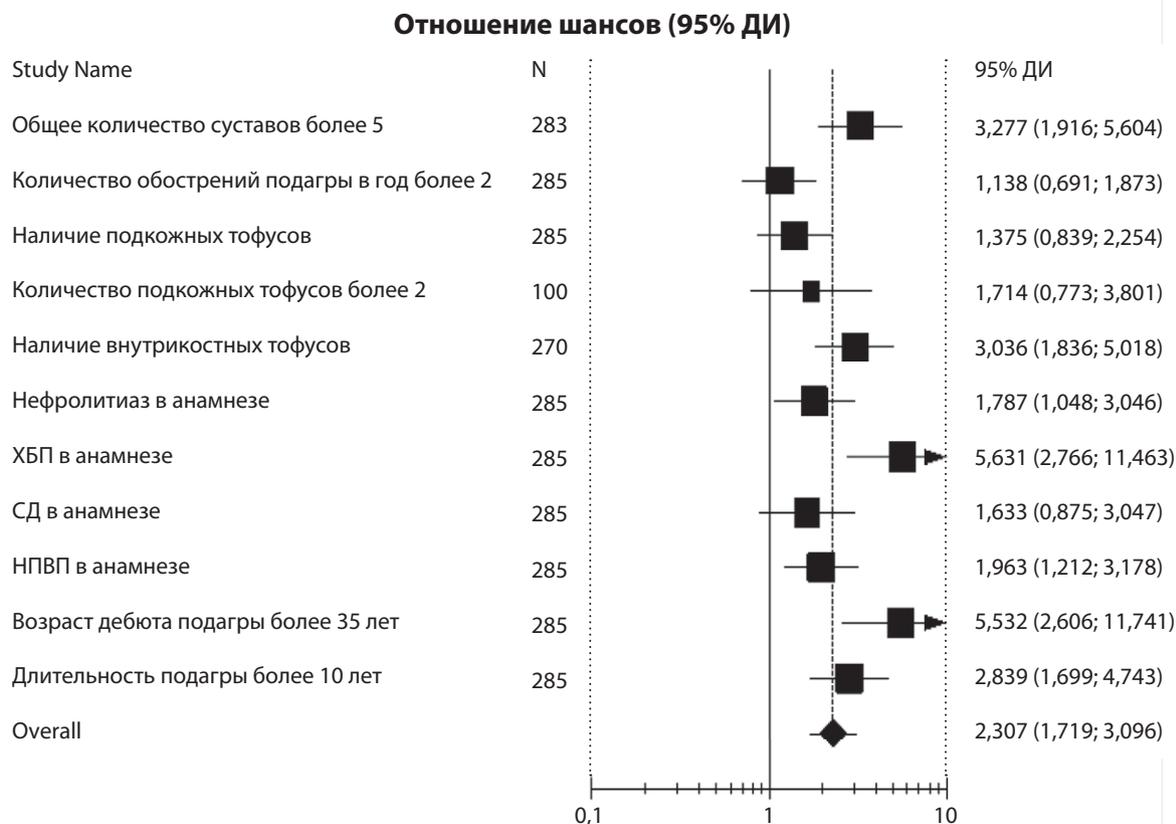


Рис. 1. Факторы риска развития ишемической болезни сердца, обусловленные подагрой: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ХБП – хроническая болезнь почек; СД – сахарный диабет; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

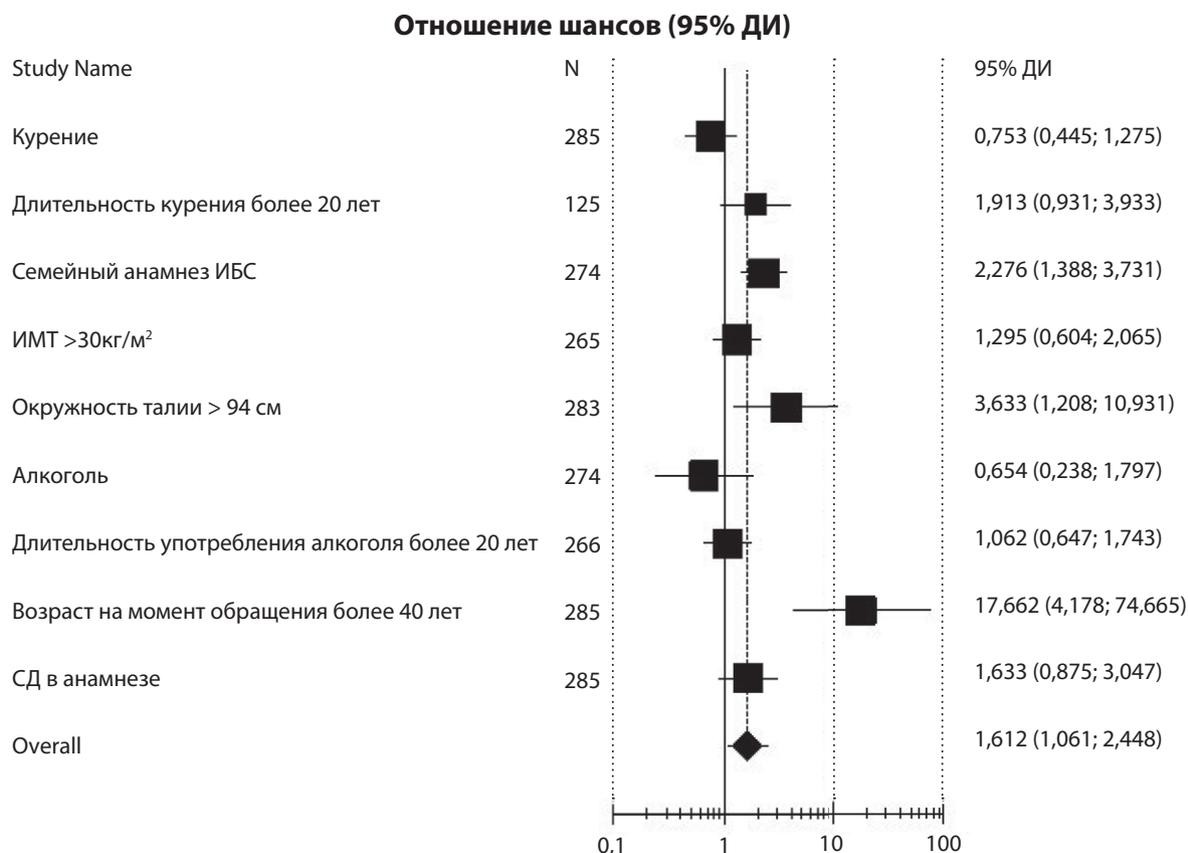


Рис. 2. Традиционные факторы риска развития ишемической болезни сердца у больных подагрой: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМТ – индекс массы тела; СД – сахарный диабет

Отношение шансов (95% ДИ)

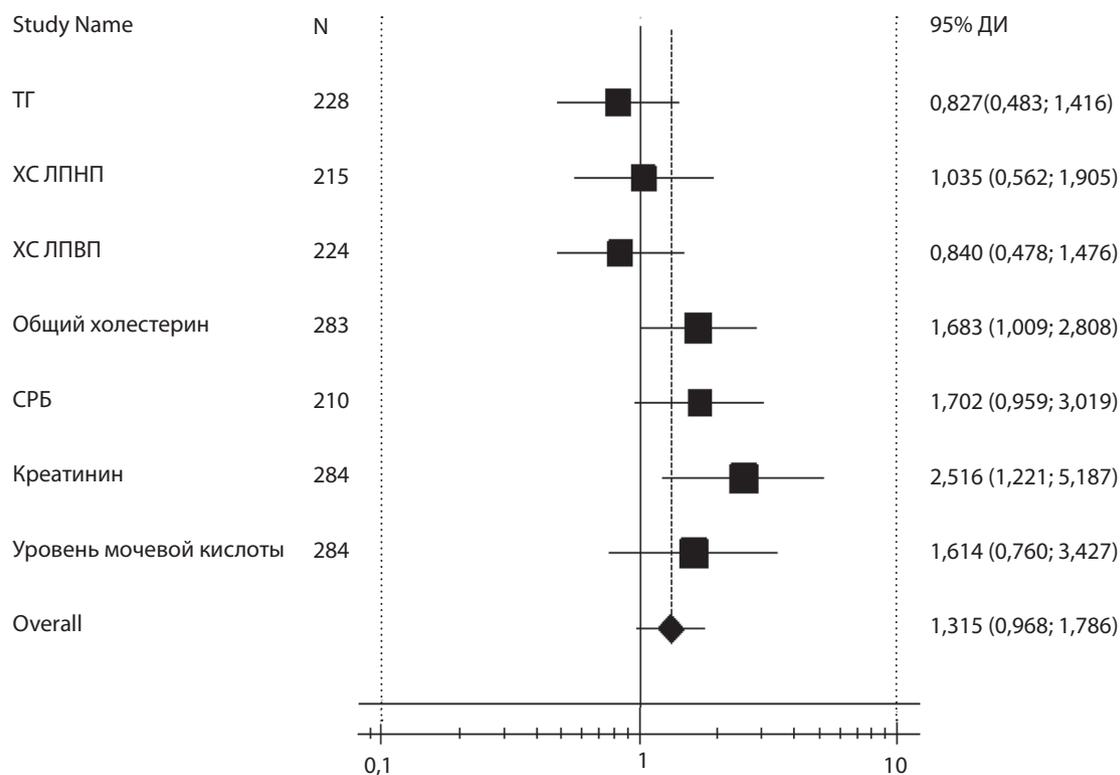


Рис. 3. Лабораторные показатели, связанные с развитием ишемической болезни сердца у больных подагрой: 95% ДИ – 95%-й доверительный интервал; ТГ – триглицериды; ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности; ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности; СРБ – С-реактивный белок

Обсуждение

Проведенный нами анализ в достаточно большой выборке больных подагрой (286 пациентов) выявил высокую распространенность ИБС (38,8%), у трети из этих больных в анамнезе присутствовал ИМ. Эти данные соответствуют результатам популяционных исследований и метаанализов, показавших высокую встречаемость ИБС у больных подагрой независимо от пола, в том числе фатального и нефатального ИМ [2, 15, 16]. Основной механизм этой связи остается до конца не ясным. Существует несколько гипотез, которые могут объяснить наблюдаемую связь – ГУ и воспаления, а также влияние сопутствующих ТФР ССЗ. В нашем исследовании не обнаружена ассоциация ГУ с риском развития ИБС. В настоящее время влияние ГУ как причины развития ИБС оценивается неоднозначно. С одной стороны, ГУ рассматривается как триггер развития ИБС, который запускает перекисное окисление липидов, дисфункцию эндотелия, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, способствует увеличению адгезии тромбоцитов [17, 18]. М.Н. Essex и соавт. [19] обнаружили корреляцию между повышением сывороточного уровня МК у больных подагрой и развитием ИБС, в том числе ИМ. J. Wu и соавт. [20] показали, что у пациентов без сопутствующих ССЗ, СД, ХБП, ожирения, подагры, не получавших уратснижающих препаратов в анамнезе, совокупный риск возникновения ИБС при наличии ГУ был выше, чем при нормоурикемии. С другой стороны, исследование с менделевской рандо-

мизацией не выявило причинно-следственной связи между ГУ и увеличением риска ИБС [7].

Важным фактором риска развития ИБС у больных подагрой является воспаление, которое играет значимую роль в возникновении и прогрессировании атеросклероза, запуская каскад процессов, способствующих атерогенезу и тромбообразованию [15, 21]. Нами выявлено, что более тяжелое течение подагры было в группе больных ИБС с большей длительностью заболевания, количеством пораженных суставов, встречаемостью внутрикостных тофусов и нефролитиаза, что может косвенно указывать на влияние воспаления. Воспаление имеет долгосрочное прогностическое значение, поскольку связано с повышенным риском повторных коронарных событий, поэтому сложные механизмы воспаления у пациентов с подагрой могут приводить к высокому риску развития ИБС [15, 21].

Отмечена низкая приверженность больных УСТ: эпизодически принимали аллопуринол лишь около четверти пациентов в обеих группах. В то же время большинство больных подагрой в обеих группах (около 90%) использовали НПВП для купирования острого артрита, и пациенты, страдающие ИБС, в 34% случаев принимали их в качестве постоянной терапии. Прием НПВП (постоянно и/или для купирования острого артрита) коррелировал с риском развития ИБС, что согласуется с материалами публикаций, отражающих негативное влияние НПВП на сердечно-сосудистую систему и увеличение числа неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне данной терапии [22].

Помимо ГУ, хронического воспаления, применения НПВП, у данной категории больных имеет место большое количество ТФР ССЗ. Наличие тесной взаимосвязи между подагрой и важнейшими причинами развития ССЗ (АГ, СД, ожирение, нарушения липидного обмена, пожилой возраст) не вызывает сомнений [2, 23–25]. Однако злоупотребление алкоголем чаще встречалось у больных без ИБС; частично это можно объяснить нежеланием пациентов указывать истинное количество употребляемого алкоголя. По данным выполненного нами анализа, на риск развития ИБС у больных подагрой влияли такие показатели, как абдоминальное ожирение, возраст старше 40 лет, семейный анамнез раннего развития ИБС, повышение уровня ОХС. Важно отметить, что пациенты с ИБС были старше, чем больные без ИБС, у них чаще встречались АГ, СД 2-го типа, отягощенный семейный анамнез раннего развития ИБС. Таким образом, наличие ТФР ССЗ может являться предпосылкой к развитию ИБС у больных подагрой, учитывая их распространенность у данного контингента больных.

Обращала на себя внимание более высокая встречаемость в группе пациентов с ИБС ХБП (по данным анамнеза) и повышенного уровня сывороточного креатинина, которые коррелировали с риском ИБС. В ряде исследований отмечено, что больные подагрой имеют высокий риск развития ХБП, в том числе терминальной стадии [26, 27]. С другой стороны, ХБП является важным независимым предиктором развития и прогрессирования ССЗ, в том числе фатальных [12], что позволило нам предположить взаимоусиливающее влияние

данных факторов на процесс развития ИБС у больных подагрой.

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что тяжесть течения подагры (независимо от сывороточного уровня МК) может являться предиктором развития ИБС, что заставляет думать о самостоятельном значении воспаления. Риск развития ИБС ассоциировался с тяжестью течения подагры, высокой распространенностью ТФР ССЗ и ХБП, позволяя предположить взаимоусиливающее влияние данных факторов у больных подагрой. Таким образом, больные подагрой должны регулярно проходить обследование на наличие реноваскулярных заболеваний и ТФР ССЗ, которые следует учитывать как важную составляющую формирования долгосрочной стратегии ведения пациентов для предотвращения у них сердечно-сосудистых катастроф.

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1
- Kuo C-F, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1): 210-217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
- Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: An update on prevalence and treatment options. *BMC Med*. 2017;15(1):123. doi: 10.1186/s12916-017-0890-9
- Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894-900. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389
- Krishnan E, Baker JF, Furst DE, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2688-2696. doi: 10.1002/art.22014
- De Vera MA, Rahman MM, Bhole V, Kopec JA, Choi HK. Independent impact of gout on the risk of acute myocardial infarction among elderly women: A population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1162-1164. doi: 10.1136/ard.2009.122770
- Sanchez-Lozada LG, Rodriguez-Iturbe B, Kelley EE, Nakagawa T, Madero M, Feig DI, et al. Uric acid and hypertension: An update with recommendations. *Am J Hypertens*. 2020;33(7):583-594. doi: 10.1093/ajh/hpaa044
- Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002;282(6):F991-F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001
- Park JJ, Roudier MP, Soman D, Mokadam NA, Simkin PA. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005308. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005308
- 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;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Российское кардиологическое общество. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4076. [Russian Society of Cardiology. 2020 clinical practice guidelines for stable coronary artery disease. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4076 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2020-4076
- 2021 рекомендации ESC по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. *Российский кардиологический журнал*. 2022;27(7):5155. [2021 ESC guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Russian Journal of Cardiology*. 2022;27(7):5155 (In Russ.)]. doi: 10.15829/1560-4071-2022-5155
- Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Drosos GC, Vedder D, Houben E, Boekel L, Atzeni F, Badreh S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-779. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-221733
- Liu SC, Xia L, Zhang J, Lu XH, Hu DK, Zhang HT, et al. Gout and risk of myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2015;10(7):e0134088. doi: 10.1371/journal.pone.0134088
- Huang KH, Tai CJ, Tsai YF, Kuan YH, Lee CY. Correlation between gout and coronary heart disease in Taiwan: A nationwide population-based cohort study. *Acta Cardiol Sin*. 2019;35(6):634-640. doi: 10.6515/ACS.201911_35(6).20190403B

17. Liang L, Hou X, Bainey KR, Zhang Y, Tymchak W, Qi Z, et al. The association between hyperuricemia and coronary artery calcification development: A systematic review and meta-analysis. *Clin Cardiol.* 2019;42(11):1079-1086. doi: 10.1002/clc.23266
18. Wijnands JM, Boonen A, Dagnelie PC, van Greevenbroek MM, van der Kallen CJ, Ferreira I, et al. The cross-sectional association between uric acid and atherosclerosis and the role of low-grade inflammation: the CODAM study. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53(11):2053-2062. doi: 10.1093/rheumatology/keu239
19. Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, Udall M, Mardekian J, Makinson GT. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: A retrospective analysis using electronic medical record data. *J Clin Rheumatol.* 2017;23(3):160-166. doi: 10.1097/RHU.0000000000000496
20. Wu J, Lei G, Wang X, Tang Y, Cheng H, Jian G, et al. Asymptomatic hyperuricemia and coronary artery disease in elderly patients without comorbidities. *Oncotarget.* 2017;8(46):80688-80699. doi: 10.18632/oncotarget.21079
21. Busso N, So A. Mechanisms of inflammation in gout. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(2):206. doi: 10.1186/ar2952
22. Schjerning A-M, McGettigan P, Gislason G. Cardiovascular effects and safety of (non-aspirin) NSAIDs. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17(9):574-584. doi: 10.1038/s41569-020-0366-z
23. Yang Y, Xian W, Wu D, Huo Z, Hong S, Li Y, et al. The role of obesity, type 2 diabetes, and metabolic factors in gout: A Mendelian randomization study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:917056. doi: 10.3389/fendo.2022.917056
24. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС, Зилов АВ, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. *Ожирение и метаболизм.* 2006;3(8):40-44. [Barskova VG, Ilinykh EV, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Cardiovascular risk in patients with gout. *Obesity and Metabolism.* 2006;3(3):40-44 (In Russ.)].
25. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Попкова ТВ, Ильиных ЕВ, Глухова СИ, Барскова ВГ. Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6): 701-707. [Markelova EI, Eliseev MS, Popkova TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Barskova VG. Prevalence and risk factors influencing the development of arterial hypertension in patients with a gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice.* 2020;58(6):701-707 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2020-701-707
26. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: Meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther.* 2015;17(1):90. doi: 10.1186/s13075-015-0610-9
27. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, See LC, Chou IJ, Chang HC, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: A nationwide population study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(2):R83. doi: 10.1186/ar3806

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Ильиных Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

Каратеев Д.Е. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2352-4080>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Насонов Е.Л. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1598-8360>