

Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре

И.С. Денисов, М.С. Елисеев, **В.Г. Барскова**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» РАМН, Москва, Россия

Nasonova Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

Контакты: Игорь Сергеевич Денисов
igoruk-81@mail.ru

Contacts: Igor Denisov
igoruk-81@mail.ru

Поступила 01.04.13

В статье приведены данные, свидетельствующие о связи подагры и гиперурикемии с заболеванием почек, артериальной гипертензией, метаболическим синдромом, сахарным диабетом 2-го типа, ишемической болезнью сердца. Представлены данные о значении подагры и коморбидных ей заболеваний как независимых факторов риска развития атеросклероза и сердечно-сосудистых катастроф. Кроме того, рассмотрено влияние медикаментозной терапии подагры на риск развития коморбидных заболеваний и сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: подагра; гиперурикемия; сердечно-сосудистые заболевания.

Для ссылки: Денисов ИС, Елисеев МС, Барскова ВГ. Исходы подагры. Обзор литературы. Часть II. Коморбидные заболевания, риск развития сердечно-сосудистых катастроф и смерти при подагре. Научно-практическая ревматология. 2013;51(6):703–10.

GOUT OUTCOMES. LITERATURE REVIEW. PART II. COMORBID DISEASES, RISK OF DEVELOPING CARDIOVASCULAR CATASTROPHES AND DEATH IN GOUT PATIENTS I.S. Denisov, M.S. Eliseev, **V.G. Barskova**

The data showing an association between gout and hyperuricemia with renal failure, arterial hypertension, metabolic syndrome, type 2 diabetes mellitus, and ischemic heart disease are reported. The data on the role of gout and comorbid conditions as independent risk factors of developing atherosclerosis and cardiovascular catastrophes are presented. Furthermore, the effect of drug therapy for gout on the risk of developing comorbid conditions and cardiovascular catastrophes is discussed.

Keywords: gout; hyperuricemia; cardiovascular diseases.

For references: Denisov IS, Eliseev MS, Barskova VG. Gout outcomes. Literature review. Part II. Comorbid diseases, risk of developing cardiovascular catastrophes and death in gout patients. Rheumatology Science and Practice. 2013;51(6):703–10.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2013-703-10>

Коморбидные заболевания при подагре

Подагра часто сопровождается коморбидными заболеваниями [1–3], которые могут влиять на ее течение и прогноз. В последние годы стали появляться работы, свидетельствующие, что она может быть фактором риска (ФР) развития болезней, которые могут обуславливать сокращение продолжительности жизни пациентов [4–6], однако данные исследования немногочисленны и этот вопрос требует дополнительного изучения.

Нефропатия при подагре. Поражение почек при подагре, как и артрит, служит одним из основных клинических проявлений болезни, поскольку именно функциональное состояние почек, главного органа выведения мочевой кислоты (МК), определяет тяжесть течения и, в итоге, прогноз заболевания [7]. Более того, вплоть до эры аллопуринола развитие нефропатии при подагре могло привести к смерти. Так, в XX в. считалось, что уратная нефропатия приводит к развитию прогрессирующей хронической почечной недостаточности (ХПН), являясь непосредственной причиной смерти 17–41% больных по-

дагрой [8–10]. В недавно проведенном в США ретроспективном исследовании 3929 больных подагрой хроническая болезнь почек, диагностируемая при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <90 мл/мин, выявлялась почти в каждом втором случае – у 39% [11].

Известно, что первоначально МК экскретируется почками и любое их повреждение может приводить к снижению урикозурической функции с развитием гиперурикемии (ГУ). В то же время наличие ГУ у пациентов с нормальной функцией почек является предиктором функциональной недостаточности последних [12].

Выделяют три типа поражения почек, обусловленных нарушением метаболизма МК: уратный нефролитиаз, хроническая и острая уратная нефропатия.

Острая уратная нефропатия встречается в основном у пациентов с лимфо- и миелолиферативными заболеваниями [13].

Нефролитиаз у больных первичной подагрой встречается чаще, чем в популяции. Так, в исследовании Н.Д. Крамег и соавт. [14] частота нефролитиаза была в 2 раза

выше у мужчин, больных подагрой, чем без подагры: 15 и 8% соответственно. А по данным УЗИ, проведенного при обследовании больных подагрой в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, частота нефролитиаза при подагре составляла 68,7% [15]. Различия в частоте выявления нефролитиаза у больных подагрой могут быть обусловлены возрастными особенностями, длительностью и тяжестью течения заболевания. Причинами формирования уратных камней являются ГУ, снижение относительной плотности мочи и экскретируемой фракции МК [16].

Развитие хронической уратной нефропатии, регистрирующейся у 30–70% всех больных подагрой [17], особенно при длительном ее течении в условиях ГУ и в отсутствие адекватной антигиперурикемической терапии, индуцировано отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в мозговом веществе почек [18]. Осаждение кристаллов МУН в дистальных канальцах нефронов и интерстиции почек ведет к развитию воспалительной реакции и фиброзу в ответ на инородное тело с формированием при длительном течении заболевания, помимо подагрических тофусов (нефролитиаза), гломерулосклероза, артериолосклероза и утолщения артериальной стенки, вызванного фиброзом интимы [19–21].

Проявлениями уратной нефропатии являются такие неспецифические признаки, как микроальбуминурия (у 20–40% больных), снижение относительной плотности мочи и СКФ, а также артериальная гипертензия (АГ) и ХПН у 30% больных [8, 22–26]. Частота выявления ХПН у больных подагрой, наблюдавшихся в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, составила 48% [15]. Было отмечено, что пациенты с подагрой и ХПН были старше, имели большую длительность и более высокий показатель индекса тяжести заболевания, у них чаще отмечалось хроническое течение в сравнении с больными подагрой без ХПН. Азотвыделительная функция почек снижалась по мере увеличения возраста больных и длительности болезни. Это снижение коррелировало с индексом тяжести подагры и его компонентами (количеством пораженных суставов, тофусов и длительностью последнего обострения), а также с уровнем гемоглобина крови, С-реактивного белка (СРБ) и СОЭ. Кроме того, было отмечено и нарушение урикозурической функции почек (суточной урикозурии, клиренса МК) у больных подагрой, коррелирующее с возрастом больных, длительностью подагры, индексом ее тяжести, наличием метаболического синдрома (МС) [15].

Нежелательное влияние на функциональную способность почек, особенно при уже имеющихся ее нарушениях, может также оказывать прием нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина [27].

Кроме того, согласно современным представлениям, нарушение функции почек у больных подагрой может быть обусловлено и наличием АГ, гиперлипидемии, сахарного диабета (СД) 2-го типа [28–30].

Существенное улучшение показателей почечной функции может быть достигнуто с помощью адекватной антигиперурикемической терапии. Так, по данным D.A. Neal и соавт. [31], назначение аллопуринола пациентам с трансплантацией печени сопровождалось значительным снижением сывороточного уровня креатинина и при подагре, и в случае бессимптомной ГУ.

С другой стороны, наличие у больных подагрой ХПН, особенно при низких значениях СКФ, лимитирует назначение адекватной дозы аллопуринола, так как экскреция оксипуринола значительно уменьшена у пациентов с нарушенной функцией почек. Как правило, стартовая доза аллопуринола при почечной недостаточности минимальна, а постепенное ее титрование, направленное на достижение нормального уровня МК в крови, проводится медленно, поскольку у таких больных риск развития побочных эффектов, связанных с приемом препарата, намного выше. Тем не менее проведение адекватной антигиперурикемической терапии, нередко с превышением доз препарата, рекомендованных для больных со сниженной фильтрационной способностью почек, приводит к нормализации СКФ. В исследовании F. Perez-Ruiz и соавт. [32] назначение аллопуринола в дозе 100–300 мг/сут или урикозурического препарата бензбромарона 100–200 мг/сут больным подагрой со сниженным клиренсом креатинина (20–80 мл/мин/1,73 м²) было безопасным и позволяло поддерживать нормальный уровень МК в крови у большинства из 36 больных в течение 9–24 мес, что коррелировало с урежением частоты приступов артрита и уменьшением размера тофусов.

Артериальная гипертензия при подагре. Другим заболеванием, оказывающим влияние на течение подагры, является АГ. Она рассматривается как один из важнейших ФР сердечно-сосудистых осложнений и смертности [33, 34]. По результатам исследования, проведенного в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН, АГ была выявлена у 83% больных подагрой [35]. При этом различные нарушения показателей суточного мониторинга артериального давления (АД), таких как увеличение среднесуточного АД, пульсового давления, индексов нагрузки давлением, нарушение суточного профиля АД, были выявлены у всех больных подагрой (100%), в том числе в группе больных с нормальными значениями АД при его измерении по методу Короткова, что указывает на наличие скрытой АГ у этих больных [36].

Возникновение АГ при подагре может быть связано как с традиционными ФР развития АГ, так и с влиянием ГУ [37]. В частности, известно, что ГУ способствует развитию эндотелиальной дисфункции, гипертрофии почечных клубочков, гломерулотубулярных повреждений, индуцирующих активизацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повышение АД [38–40]. Устранение ГУ может обеспечивать обратное развитие этих изменений и нормализацию АД, предотвращая тем самым развитие структурных изменений в почках после устранения ГУ [38, 39].

Развитию АГ при подагре может способствовать и наличие МС, поскольку возникновение АГ патогенетически тесно связано с такими его компонентами, как инсулинорезистентность (ИР), нарушение углеводного обмена, ожирение [40]. Так, по данным популяционных исследований [41, 42], при отсутствии в семейном анамнезе указаний на АГ, непосредственно перед повышением АД нередко отмечались такие изменения, как тенденция к повышению уровня инсулина, нарушение толерантности к глюкозе, дислипидотеинемия, являющиеся, возможно, предикторами развития АГ.

Наличие подагры повышает риск возникновения АГ. Это предполагает, с одной стороны, необходимость адекватного ее лечения с целью профилактики АГ, а с

другой – проведение ранней диагностики АГ и назначение соответствующей антигипертензивной терапии для предупреждения осложнений. Так, в исследовании LIFE (Losartan Intervention For End-point reduction in hypertension study) [43], в котором у пациентов группы высокого риска с АГ и гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) сравнивали действие лозартана и ателолола, отмечено уменьшение частоты осложнений АГ на фоне применения антагониста рецепторов ангиотензина I лозартана, связанное с медикаментозным снижением уровня МК в сыворотке крови.

Метаболический синдром при подагре. МС – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, связанных с атеросклерозом, выявляется у большинства больных подагрой. Так, ретроспективное исследование 8807 американцев старше 19 лет в рамках исследовательской программы NHANES III показало, что частота МС у больных подагрой в разных возрастных группах в 1,6–2,8 раза превышает таковую в популяции, достигая 65% у лиц старше 65 лет [44]. К основным компонентам МС в настоящее время относят абдоминальное ожирение, нарушение липидного и углеводного обмена, АГ и ИР [45–47]. Достаточно высока и частота выявления отдельных компонентов МС у больных подагрой [1, 48, 49]. Использование рабочих критериев экспертов NCEP/АТР III при обследовании более чем 300 больных подагрой в ФГБУ «НИИР им. В.А. Насоновой» РАМН позволило диагностировать МС в 68% случаев, ИР – в 67%, СД 2-го типа – в 18%, АГ – почти в 80% [1, 49]. Другой особенностью МС у больных подагрой является отсутствие возрастных различий по частоте его развития. По нашим данным, именно у самых молодых больных подагрой (до 40 лет) обнаруживалась наибольшая выраженность ожирения и гипертриглицеридемии, обуславливая, несмотря на увеличение с возрастом частоты АГ и СД 2-го типа, отсутствие возрастных отличий в частоте выявления у них МС и ИР [1].

Независимая ассоциация между ГУ и распространенностью МС подтверждена многими исследованиями [50, 51]. Так, Q. Zhang и соавт. [52] отметили, что сывороточный уровень МК коррелировал с риском развития как МС, так и его компонентов: ожирения, АГ и дислипидемии, – однако обратно коррелировал с гипергликемией [52].

В экспериментах на животных показано, что развитие МС при ГУ может быть обусловлено ингибирующим действием МК на биосинтез NO, который, в свою очередь, стимулирует поглощение глюкозы [53]. Предотвращение же развития ГУ путем приема аллопуринола редуцировало риск повышения АД, развития гиперинсулинемии, гипертриглицеридемии и ожирения [53].

Сахарный диабет при подагре. При подагре и ГУ СД 2-го типа регистрируется в 2–3 раза чаще, чем в популяции [54, 55], а его развитие может быть ассоциировано с часто встречающимися у больных подагрой обменными нарушениями (ожирение, предшествующие СД 2-го типа углеводные нарушения), в том числе в рамках МС. При обследовании 195 больных подагрой мы выявили наличие СД 2-го типа у 34,3% и нарушение углеводного обмена – у 57,4% из них. Столь высокая частота развития СД 2-го типа и предшествующих ему состояний (нарушение толерантности к глюкозе) должна быть основанием для агрессивной коррекции ФР этого заболевания

и своевременной его диагностики [56]. Кроме того, наличие СД 2-го типа увеличивает и риск развития связанных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [57].

Результаты исследований, проведенных в последние годы, свидетельствуют, что подагра и ГУ могут рассматриваться как предикторы СД 2-го типа. Так, A. Dehghan и соавт. [58] в десятилетнем популяционном исследовании выявили независимую ассоциацию между уровнем МК и риском развития СД 2-го типа у 4536 пациентов (за время наблюдения он был диагностирован у 462 из них). Полученные в рамках программы MRFIT результаты обследования 11 351 мужчины также демонстрируют независимое влияние подагры и ГУ на риск развития СД 2-го типа [4].

Считается, что ГУ – независимый ФР гиперинсулинемии, состояния, предшествующего развитию СД 2-го типа [59]. Среди возможных механизмов, предопределяющих диабетогенные эффекты МК и подагры, может быть опосредованное ими хроническое воспаление, характеризующееся гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (интерлейкина1, фактора некроза опухоли α), снижающих инсулиночувствительность и индуцирующих воспаление в клетках островков поджелудочной железы и окислительным стрессом, также связанным с риском развития СД 2-го типа [4, 60, 61]. В последние годы было показано, что нарушение работы уратных транспортеров может сопровождаться изменением метаболизма фруктозы и глюкозы. В частности, мутация гена *SLC2A9 (GLUT9)* может не только приводить к уменьшению реабсорбции МК в почках, но и влиять на работу транспортеров глюкозы и фруктозы, имеющих структурное сходство с уратными транспортерами [62].

В свою очередь нарушения углеводного обмена оказывают существенное влияние на уровень урикемии. Так, при гиперинсулинемии и гиперлептинемии, характерных для ожирения и умеренной гликемии, происходит снижение экскреции МК, а уровень урикемии увеличивается [63, 64], что может оказывать негативное влияние на течение подагры, в том числе у пациентов с СД 2-го типа [35, 65].

Возможность опосредованного влияния на уровень МК путем коррекции обменных нарушений продемонстрирована, в частности, в работах с применением сахароснижающих препаратов (метформина, росиглитазона) [66, 67]. Так, применение препарата метформин у наших 30 больных подагрой в сочетании с нарушениями углеводного обмена приводило к снижению сывороточного уровня МК на 22% и в 20% случаев позволило добиться «целевого» уровня (<360 мкмоль/л). Эта динамика сопровождалась уменьшением выраженности ИР (уровень иммунореактивного инсулина снизился более чем на 1/3, а снижение индекса НОМА было почти двукратным) [66].

Сердечно-сосудистые заболевания при подагре. В ходе крупных проспективных эпидемиологических исследований установлена тесная связь между ГУ, подагрой и риском развития ССЗ [68–70]. Среди возможных причин, которые могут обуславливать возникновение ССЗ у больных подагрой, следует назвать прежде всего такие традиционные ФР, ассоциированные с атеросклеротическим поражением сосудов, как АГ, ожирение, СД 2-го типа, нарушение липидного обмена, ГУ [56, 68–70]. Так,

высокая частота ГЛЖ, наблюдавшаяся у наших пациентов с подагрой, помимо других ФР, ассоциировалась с наличием ГУ. А вариант концентрической ГЛЖ при индексе массы миокарда левого желудочка $>115 \text{ кг/м}^2$ коррелировал с развитием сердечно-сосудистых осложнений у этих больных [71].

Имеются данные и по влиянию на частоту серьезных осложнений ССЗ и собственно подагры. У пациентов с СД 2-го типа наличие ГУ и подагры являлось независимым ФР развития инсульта и неблагоприятного его исхода, повышения риска смерти [72, 73]. Наблюдение за 12 866 мужчинами в течение 6,5 года в рамках популяционного исследования MRFIT [5] показало, что при подагре независимо от других ФР возрастает вероятность инфаркта миокарда (ИМ) на 24,6%, что авторы работы объяснили влиянием ГУ. В другом популяционном исследовании в течение 15,9 года наблюдали 4989 человек, средний возраст которых на момент включения составил 36 лет. При использовании мультивариантной модели, учитывающей поправку на возраст, АГ, дислипидемию, нарушение функциональной способности почек, СД 2-го типа, прием алкоголя, курение и индекс массы тела (ИМТ), было выявлено, что при подагре увеличен риск развития сердечной недостаточности и левожелудочковой систолической дисфункции, а при сочетании подагры с сердечной недостаточностью отмечалось повышение смертности больных [74].

В ходе проведенных ранее исследований было установлено, что в основе патогенеза атеросклеротического поражения сосудов [75] лежат дислипидемия и хроническое воспаление: локальное (в атеросклеротической бляшке) и системное [76–78]. Кроме того, было показано, что как растворенная МК при бессимптомной ГУ, так и кристаллы МУН могут приводить к увеличению уровня медиаторов, отражающих системное воспаление [79, 80]. Многие из провоспалительных цитокинов, принимающих участие в развитии подагрического артрита, имеют фундаментальное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений. Одной из точек приложения МК при ГУ может быть эндотелий сосудов. Нарушение вазорегулирующей активности эндотелия (эндотелиальная дисфункция), вызванное дислипидемией и окислительным стрессом, — начальный этап атеросклеротического поражения сосудов и предиктор развития сердечно-сосудистых катастроф (ССК). Было показано, что аллопуринол, подавляя образование МК, положительно влияет на функцию эндотелия [60, 81].

Накапливаются клинические данные, свидетельствующие о повышении уровня многих биомаркеров воспаления, ассоциирующихся с риском развития атеросклероза, в том числе и у больных подагрой [82, 83]. Так, увеличение уровня СРБ в крови уже $>1,0 \text{ мг/л}$ в когорте японских пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) являлось значительным предиктором развития ССК [84]. Концентрация СРБ при обследовании у больных подагрой с ИМ в анамнезе была достоверно выше, чем у пациентов без него. Отмечена и ассоциация уровня СРБ крови с показателями, отражающими тяжесть подагры (длительность болезни, число атак подагрического артрита в течение последнего года), а также суммарным коронарным риском (СКР) [85]. Кроме того, определенный в рамках этого же исследования у

больных подагрой высокий риск ССК (ИМ, нарушение мозгового кровообращения) ассоциировался с такими факторами, как возраст, гиперхолестеринемия, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), ожирение и АГ. А значение СКР достоверно коррелировало с длительностью болезни, числом пораженных суставов за все время болезни, с числом атак подагрического артрита в течение последнего года [85, 86].

Считается, что риск развития ССЗ и ССК может быть уменьшен в случае адекватного лечения подагры [43]. В плацебоконтролируемом исследовании 40 пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, перенесших оперативное вмешательство на коронарных артериях, дополнительный прием аллопуринола (100 мг/сут с последующим увеличением дозы до 400 мг/сут в течение 1 мес) в сравнении с плацебо приводил к уменьшению пика концентрации тропонина I и креатининфосфокиназы и более эффективному возврату к изолинии сегмента ST. Кроме того, у пациентов, получавших в течение месяца аллопуринол, отмечалось снижение на 13% числа случаев значительных сердечных событий в сравнении с плацебо [87]. Авторы считают, что, обладая способностью уменьшать потребность миокарда в кислороде, аллопуринол может быть полезным у пациентов с ИБС.

Причины смерти при подагре

Известно, что причиной смерти подавляющего большинства больных подагрой (около 2/3) являются связанные с атеросклерозом сердечно-сосудистые осложнения [88, 89]. Намного реже приводит к фатальным последствиям патология почек [9]. Этот факт подтвержден данными крупного популяционного исследования (Framingham Study), показавшего, что риск развития ССЗ у больных подагрой выше на 60% [90]. Увеличение частоты ССЗ при подагре во многом связано с наличием такой коморбидной патологии, как ожирение, нарушение углеводного и липидного обмена, АГ, даже у самых молодых больных [1]. При изучении частоты и прогностической значимости пяти основных ФР: АГ, повышение уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и снижение уровня ХС ЛПВП, нарушение толерантности к глюкозе и курение — было установлено, что сочетание двух и более ФР существенно увеличивает вероятность возникновения ССК [91].

Результаты недавно проведенных исследований [6] демонстрируют независимую ассоциацию между подагрой и смертностью, как сердечно-сосудистой, так и общей. Эта ассоциация прослежена как у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, так и с патологией почек. Так, в ретроспективном когортном исследовании К.С. Abbott и соавт. [92] оценивали влияние развившейся после трансплантации донорской почки подагры на выживаемость и наблюдали повышение смертности таких больных в сравнении с пациентами, не имевшими данного заболевания. Однако подагра, диагностированная до трансплантации почки, в значительно меньшей степени была связана с риском смерти.

В проведенном в г. Квебек (Канада) ретроспективном исследовании было выявлено, что острый приступ подагрического артрита у пациентов с ХСН в возрасте старше 66 лет ассоциировался с повышенным риском регоспитализации по поводу ХСН или смерти в течение последую-

ших 60 дней и эта ассоциация сохранялась после поправки на наличие ССЗ и прием лекарств. Регулярное лечение аллопуринолом (>30 дней) обеспечивало уменьшение риска регоспитализации и смерти: относительный риск (ОР) составил 0,74; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,61–0,90 больных с подагрой в случае регулярного приема ими аллопуринола [93].

Независимая ассоциация между подагрой и сердечно-сосудистой смертностью у мужчин среднего возраста с высоким риском ИБС, но без клинических или электрографических признаков ИБС была продемонстрирована в работе E. Krishnan и соавт. [94]. После поправки на традиционные ФР, использование диуретиков и сывороточный уровень креатинина, у больных подагрой в сравнении с группой контроля ОР смерти от ИБС составил 1,35 (95% ДИ 1,06–1,72), ОР смерти от ИМ – 1,35 (95% ДИ 0,94–1,93); ОР сердечно-сосудистой смерти – 1,21 (95% ДИ 0,99–1,49), смерти от любой причины – 1,09 (95% ДИ 1,00–1,19). Риск сердечно-сосудистой смерти в исследовании ассоциировался с наличием ГУ [94].

В другом проспективном исследовании (Health Professionals Follow-Up Study) с участием больных подагрой мужчин выявленная ассоциация между подагрой и общей и сердечно-сосудистой смертностью не зависела от наличия ИБС [95].

Представляются интересными и результаты исследования, недавно проведенного F. Perez-Ruiz и соавт. [96], показавшего влияние тяжести подагры на риск

смерти. Так, при использовании мультивариантной модели было выявлено, что только два самых верхних квартиля сывороточного уровня МК (520 мкмоль/л) и наличие тофусов ассоциируются с повышенным риском смерти.

Выше уже было отмечено протективное влияние терапии аллопуринолом на течение коморбидных подагре заболеваний [31, 60], а также уменьшение риска регоспитализации из-за хронической сердечной недостаточности или смерти в течение 60 дней при наличии острого артрита у больных подагрой в случае регулярного приема ими аллопуринола [94]. В другом плацебоконтролируемом исследовании, оценившем влияние оксипуринола и плацебо в стандартной терапии хронической сердечной недостаточности у 405 пациентов, дополнительный прием оксипуринола (600 мг/сут) в течение 24 нед не влиял на клинический исход в когорте в целом, однако улучшал его в подгруппе пациентов с изначально высоким сывороточным уровнем МК ($\geq 9,5$ мг/дл) [97].

Как правило, при отсутствии адекватной терапии в дебюте заболевания подагра характеризуется неуклонно прогрессирующим течением, развитием тофусов, а также повышением частоты развития коморбидных заболеваний, ССК и увеличением риска смерти. Наличие коморбидных заболеваний утяжеляет течение подагры и значительно повышает риск ССК и смерти. Поэтому лечение подагры следует начинать как можно раньше и сочетать с адекватной терапией коморбидных ей состояний.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонова ВА, Елисеев МС, Барскова ВГ и др. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Современная ревматология. 2007;(1):31–6. [Nasonova VA, Eliseev MS, Barskova VG, et al. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2007;(1):31–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1996-7012-2007-436>.
- Vazquez-Mellado J, Garsia CG, Vazquez SG, et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(3):105–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc>.
- 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.
- Choi HK, de Vera MA, Krishnan E. Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatology (Oxford)*. 2008 Oct;47(10):1567–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ken305>.
- Krishnan E, Baker JF, Daniel EF, Schumacher HR. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum*. 2006;54(8):2688–96. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/art.22014>.
- Lottmann K, Chen X, Schädlisch PK. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review. *Curr Rheumatol Rep*. 2012 April;14(2):195–203. DOI: 10.1007/s11926-011-0234-2.
- Talbott JH, Yu T-F. Gout and uric acid metabolism, Chapter VII: Pathophysiology of the kidney. Stuttgart: Georg Thieme Publ; 1976. P. 93–105.
- Talbott JH, Terplan KL. The kidney in gout. *Medicine (Baltimore)*. 1960;39:405–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005792-196012000-00001>.
- Mayne JH. Pathological study of the renal lesions found in 27 patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 1965;15:61–2.
- Barlow KA, Berlin LJ. Renal disease in primary gout. *Q J Med*. 1968;37(145):79–96.
- Fuldeore MJ, Riedel AA, Zarotsk V, et al. Chronic kidney disease in gout in a managed care setting. *BMC Nephrology*. 2011;12:36. DOI: 10.1186/1471-2369-12-36.
- Avram Z, Krishnan E. Hyperuricaemia – where nephrology meets rheumatology. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(7):960–4. DOI: 10.1093/rheumatology/ken070. Epub 2008 Apr 27.
- Kjellstrand CM, Campbell DC 2nd, von Hartitzsch B, Buselmeier TJ. Hyperuricemic acute renal failure. *Arch Intern Med*. 1974;133(3):349. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.1974.00320150023002>.
- Kramer HJ, Choi HK, Atkinson K, et al. The association between gout and nephrolithiasis in men: The Health Professionals' Follow-Up Study. *Kidney Int*. 2003 Sep;64(3):1022–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2003.t01-2-00171.x>.
- Кудаева ФМ. Функциональное состояние почек при подагре. [Автореферат диссертации]. Москва; 2006. [Kudaeva FM. Funktsional'noe sostoyanie pochek pri podagre. [Avtoreferat dissertatsii]. Moscow; 2006.]
- Rose BD, Becker MA. Uric Acid Nephrolithiasis. UpToDate. 2003. 12.1.
- Синяченко ОВ. Подагрическая нефропатия (Диагностика, вопросы патогенеза, лечение). [Автореферат диссертации]. Киев; 1990. 33 с. [Sinyachenko OV. Podagrisheskaya nefropatiya (Diagnostika, voprosy patogeneza, lechenie). [Avtoreferat discertatsii]. Kiev; 1990. 33 p.]
- Rose BD. Pathophysiology of renal disease. New York: McGraw-Hill; 1987. P. 418–25.
- Zollinger HU. Niere und ableitende Hamwege. In: Doerr DW, Uehlinger DE, editors. *Spezielle Pathologische Anatomie*. Berlin: Springer Verlag; 1966. P. 282–9.
- Chonko AM, Richardson WP. Urate and uric acid nephropathy, cystinosis, and oxalosis. In: Tisher CC, Brenner BM, edi-

- tors. Renal Pathology-With Clinical and Functional Correlations. 2nd ed. Vol. II. Philadelphia: Lippincott Company; 1994. P. 1413–41.
21. Heptinstall RH. Tubular disorders and various metabolic diseases. In: Heptinstall RH, editor. Pathology of the Kidney, 4th ed. Vol. III. Boston: Little, Brown; 1992. P. 1989–2043.
 22. Winggarden JB, Kelley WN, editors. Gout and hyperuricemia. London: Grune & Stratton; 1976. P. 233–52.
 23. Бугаева НВ, Балкаров ИМ, Колодин ВА. Уратная нефропатия у больных артериальной гипертензией. Терапевтический архив. 1994;66(6):30–2. [Bugaeva NV, Balkarov IM, Kolodin VA. Uratnaya nefropatiya u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Terapevticheskii arkhiv. 1994;66(6):30–2.]
 24. Мухин НА, Балкаров ИМ, Бриттов АН и др. Тубулоинтерстициальный нефрит и артериальная гипертензия – клиническое и популяционное значение. Терапевтический архив. 1997;(6):5–10. [Mukhin NA, Balkarov IM, Brittov AN i dr. Tubulointerstitsial'nyi nefrit i arterial'naya gipertoniya – klinicheskoe i populyatsionnoe znachenie. Terapevticheskii arkhiv. 1997;(6):5–10.]
 25. Мухин НА, Балкаров ИМ, Шоничев ДГ и др. Формирование артериальной гипертензии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Терапевтический архив. 1999;71(6):23–7. [Mukhin NA, Balkarov IM, Shonichev DG i dr. Formirovanie arterial'noi gipertonii pri uratnom tubulointerstitsial'nom porazhenii pochek. Terapevticheskii arkhiv. 1999;71(6):23–7.]
 26. Балкаров ИМ. Распознавание уратного тубулоинтерстициального нефрита с использованием диагностической анкеты. Терапевтический архив. 1999;71(6):57–60. [Balkarov IM. Raspoznavanie uratnogo tubulointerstitsial'nogo nefrita s ispol'zovaniem diagnosticheskoi anketi. Terapevticheskii arkhiv. 1999;71(6):57–60.]
 27. El-Zawawy H, Mandell BF. Managing gout: how is it different in patients with chronic kidney disease? Cleve Clin J Med. 2010 Dec;77(12):919–28. DOI: <http://dx.doi.org/10.3949/ccjm.77a.09080>.
 28. Berger L, Yu TF. Renal function in gout. IV. An analysis of 524 gouty subjects including long-term follow-up studies. Am J Med. 1975 Nov;59(5):605–13. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(75\)90222-3](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(75)90222-3).
 29. Targ DC, Lin HY, Shyong ML, et al. Renal function in gout patients. Am J Nephrol. 1995;15(1):31–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000168799>.
 30. Miranda-Carus E, Mateos FA, Sanz AG, et al. Purine metabolism in patients with gout: the role of lead. Nephron. 1997;75(3):327–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1159/000189557>.
 31. Neal DA, Tom BD, Gimson AE, et al. Hyperuricemia, gout, and renal function after liver transplantation. Transplantation. 2001;72(10):1689–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00007890-200111270-00021>.
 32. Perez-Ruiz F, Calabozo M, Fernandez-Lopez MJ, et al. Treatment of chronic gout in patients with renal function impairment: an open, randomized actively controlled study. J Clin Rheumatol. 1999;5(2):49–55. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00124743-199904000-00003>.
 33. Walker W, Neaton JD, Cutler JA, et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. JAMA. 1992;268(21):3085–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.268.21.3085>.
 34. MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part I. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet. 1990;335(8692):765–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)90878-9](http://dx.doi.org/10.1016/0140-6736(90)90878-9).
 35. Eliseev MS, Barskova VG, Nassonova VA, Nasonov EL. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. Abstracts. Ann Rheum Dis. 2006;65 Suppl 2:432.
 36. Маркелова ЕИ, Барскова ВГ, Ильина АЕ, Насонов ЕЛ. Значение суточного мониторирования артериального давления в диагностике артериальной гипертензии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология. 2010;(1):61–6. [Markelova EI, Barskova VG, Il'ina AE, et al. Value of 24-hour blood pressure monitoring in the diagnosis of arterial hypertension in patients with gout. Rheumatology Science and Practice. 2010;(1):61–6.]. DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2010-1407>.
 37. Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Барскова ВГ. Артериальная гипертензия при подагре: особенности этиологии, патогенеза и диагностики. Доктор.Ру. 2012;6(74):44–8. [Markelova EI, Eliseev MS, Barskova VG. Arterial'naya gipertoniya pri podagre: osobennosti etiologii, patogeneza i diagnostiki. Doktor.Ru. 2012;6(74):44–8.]
 38. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003;41(6):1183–90. Epub 2003 Apr 21.
 39. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, et al. A unifying pathway for essential hypertension. Am J Hypertens. 2005;18(3):431–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjhyper.2004.08.035>.
 40. Беленков ЮН, Оганов РГ, редакторы. Кардиология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 1232 с. [Belenkova YuN, Oganova RG, editors. Kardiologiya: Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 1232 p.]
 41. Scarfors ET, Lithell HO, Selinus I. Rise factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. J Hypertens. 1991;9(3):217–37. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00004872-199103000-00004>.
 42. Haffner SM, Ferrannini E, Hazuda HP, et al. Clustering of cardiovascular risk factors in confirmed prehypertensive individuals. Hypertension. 1992;20(1):38–45. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.20.1.38>.
 43. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995–1003. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08089-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08089-3).
 44. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Arthritis Rheum. 2007 Feb 15;57(1):109–15.
 45. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. Diabetes. 1988;37(12):1595–607. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.37.12.1595>.
 46. De Fronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991;14:173–94. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/diacare.14.3.173>.
 47. Haffner SM. Epidemiology of insulin resistance and its relation to coronary artery disease. Am J Cardiol. 1999;84(1A):11J–4J. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(99\)00351-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(99)00351-3).
 48. Juraschek SP, Miller ER 3rd, Gelber AC. Body mass index, obesity, and prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010: Body Mass Index, Obesity, and Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2013;65(1):127–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/acr.21791>.
 49. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. Вестник РАМН. 2008;(6):29–32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolicheskii sindrom pri podagre. Vestnik RAMN. 2008;(6):29–32.]
 50. Lohsoonthorn V, Dhanamun B, Williams MA. Prevalence of

- hyperuricemia and its relationship with metabolic syndrome in Thai adults receiving annual health exams. *Arch Med Res*. 2006;37(7):883–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcmed.2006.03.008>.
51. Choi HK, Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome in individuals with hyperuricemia. *Am J Med*. 2007;120(5):442–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.06.040>.
 52. Zhang Q, Zhang C, Song X, et al. A longitudinal cohort based association study between uric acid level and metabolic syndrome in Chinese Han urban male population. *BMC Public Health*. 2012;12:419. DOI: 10.1186/1471-2458-12-419.
 53. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006;290:F625–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1152/ajprenal.00140.2005>. Epub 2005 Oct 18.
 54. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(7):960–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/ard.2007.076232>.
 55. Riedel AA, Nelson M, Wallace K, et al. Prevalence of comorbid conditions and prescription medication use among patients with gout and hyperuricemia in a managed care setting. *J Clin Rheumatol*. 2004;10(6):308–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.rhu.0000147049.12220.32>.
 56. Елисеев МС, Барскова ВГ. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2010;82(5):50–4. [Eliseev MS, Barskova VG. Carbohydrate metabolic disturbances in gout: detection rate and clinical features. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):50–4.]
 57. Wilson PW, D'Agostino RB, Parise H, et al. Metabolic syndrome as a precursor of cardiovascular disease and type 2 diabetes mellitus. *Circulation*. 2005;112(20):3066–72. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.539528>. Epub 2005 Nov 7.
 58. Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008 Feb;31(2):361–2. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-1276>.
 59. Carnethon MR, Fortmann SP, Palaniappan L, et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the Atherosclerosis Risk in Communities Study, 1987–1998. *Am J Epidemiol*. 2003;158(11):1058–67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwg260>.
 60. Butler R, Morris AD, Belch JJ, et al. Allopurinol normalizes endothelial dysfunction in type 2 diabetics with mild hypertension. *Hypertension*. 2000;35(3):746–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.HYP.35.3.746>.
 61. Maedler K, Sergeev P, Ris F, et al. Glucose-induced beta cell production of IL-1beta contributes to glucotoxicity in human pancreatic islets. *J Clin Invest*. 2002;110(6):851–60.
 62. So A, Thorens B. Uric acid transport and disease. *J Clin Invest*. 2010 Jun;120(6):1791–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI42344>.
 63. Vuorinen-Markkola H, Yki-Jarvinen H. Hyperuricemia and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994;78(1):25–9.
 64. Bedir A, Topbas M, Tanyeri F, et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in humans. *Jpn Heart J*. 2003;44(4):527–36. DOI: <http://dx.doi.org/10.1536/jhj.44.527>.
 65. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ и др. Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2 типа. *Клиническая геронтология*. 2005;(4):7–13. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL, et al. Osobennosti podagry, protekayushchei s sakharnym diabetom 2 tipa. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2005;(4):7–13.]
 66. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонов ЕЛ и др. Применение метформина (сиофор) у пациентов с подагрой и инсулинорезистентностью (предварительные данные 6-месячного наблюдения). *Терапевтический архив*. 2005;77(12):44–9. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonov EL, et al. Use of metformin (siofor®) in patients with gout and insulin resistance (pilot 6-month results). *Terapevticheskii arkhiv*. 2005;77(12):44–9.]
 67. Елисеев МС, Барскова ВГ. Влияние росиглитазона на показатели углеводного и уратного обмена у больных подагрой. В кн.: Тезисы докладов IV Всероссийского диабетологического конгресса. Москва; 2008. С. 102. [Eliseev MS, Barskova VG. Vliyanie rosiglitazona na pokazateli uglevodnogo i uratnogo obmena u bol'nykh podagroi. V kn.: Tezisy dokladov IV Vserossiiskogo diabetologicheskogo kongressa. Moscow; 2008. P. 102.]
 68. Freedman DS, Willamson DF, Gunter EW, et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol*. 1995;141(7):637–44.
 69. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K, et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle aged men: a prospective cohort study. *Arch Int Med*. 2004;164(14):1546–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/archinte.164.14.1546>.
 70. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;(3):40–4. [Barskova VG, Il'nykh EV, Eliseev MS, et al. Kardiovaskulyarnyi risk u bol'nykh podagroi. *Ozhirenie i metabolismm*. 2006;(3):40–4.]
 71. Маркелова ЕИ, Барскова ВГ, Волков АВ и др. Факторы риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2012;54(5):45–50. [Markelova EI, Barskova VG, Volkov AV, et al. Risk factors for the development of left ventricular myocardial hypertrophy in patients with gout. *Rheumatology Science and Practice*. 2012;54(5):45–50.] DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2012-1181>.
 72. Lehto S, Niskanen L, Ronnema T, Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Epidemiol*. 1996;6:331–40.
 73. Guan MP, Xue YM, Shen J, et al. Serum uric acid in type 2 diabetic patients complicated by stroke. *Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao*. 2002;22(1):70–1.
 74. Krishnan E. Gout and the risk for incident heart failure and systolic dysfunction. *BMJ Open*. 2012 Feb 15;2(1):e000282.
 75. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory diseases. *N Engl J Med*. 1999;340:115–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199901143400207>.
 76. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002;105(9):1135–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353>.
 77. Libby P. Vascular biology of atherosclerosis: overview and state of the art. *Am J Cardiol*. 2003;91(3A):3A–6A. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/hc0902.104353>.
 78. Tousoulis D, Davies G, Stefanadis C, et al. Inflammatory and thrombotic mechanisms in coronary atherosclerosis. *Heart*. 2003;89(9):993–7. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149\(02\)03143-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9149(02)03143-0).
 79. Schumacher HRJr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am J Med*. 1996;100(2A):46S–52S. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/heart.89.9.993>.
 80. Terkeltaub RA. Pathogenesis and treatment of crystal-induced inflammation. In: Koopman WJ, editor. *Arthritis and allied conditions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. P. 2329–47.
 81. Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with

- chronic heart failure. *Circulation*. 2002;105(22):2619–24.
82. Ильина АЕ, Варфоломеева ЕИ, Мач ЭС и др. Взаимосвязь между толщиной комплекса интима–медиа, факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и уровнем С-реактивного белка у пациентов с подагрой. *Терапевтический архив*. 2009;81(10):45–9. [Ilyina AE, Varfolomeyeva EI, Volkov AV, et al. Relationship between the intima–media complex thickness, the risk factors of cardiovascular diseases, and the level of C-reactive protein in gouty patients. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009;81(10):45–9.]
 83. Елисеев МС, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ и др. Применение симвастатина у больных подагрой и гиперхолестеринемией. *Лечащий врач*. 2009;(4):39–43. [Eliseev MS, Barskova VG, Nasonov EL, et al. Primenenie simvastatina u bol'nykh podagroji i giperkholesterinemiei. *Lechashchii vrach*. 2009;(4):39–43.]
 84. Momiyama Y, Kawaguchi A, Kajiwara I, et al. Prognostic value of plasma high-sensitivity C-reactive protein levels in Japanese patients with stable coronary artery disease: the Japan NCVC-Collaborative Inflammation Cohort (JNIC) Study. *Atherosclerosis*. 2009 Nov;207(1):272–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.04.015>.
 85. Ильиных ЕВ. Факторы риска кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой. [Автореферат диссертации]. Москва; 2006. [Ilynykh EV. Faktory riska kardiovaskulyarnykh zabolevaniy u bol'nykh podagroji. [Avtoreferat dissertatsii]. Moscow; 2006.]
 86. Ильиных ЕВ, Барскова ВГ, Александрова ЕН и др. С-реактивный белок при подагрическом артрите: связь с кардиоваскулярной патологией. *Научно-практическая ревматология*. 2005;(6):33–7. [Ilynykh EV, Barskova VG, Aleksandrova EN i dr. S-reaktivnyi belok pri podagricheskom artrite: svyaz' s kardiovaskulyarnoi patologiei *Rheumatology Science and Practice*. 2005;(6):33–7.]
 87. Rentoukas E, Tasarouhas K, Tsitsimpikou C, et al. The prognostic impact of allopurinol in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2009;145(2):257–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.08.037>.
 88. Radic MT, Valkenburg HA, Davidson RT, et al. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eight-year follow-up of nineteen gouty families. *Am J Med*. 1964;37:862–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(64\)90129-9](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(64)90129-9).
 89. Gutman AB. Views on the pathogenesis and management of primary gout – 1971. *J Bone Joint Surg*. 1972;54(2):357–72.
 90. Abbott RD, Brand FN, Kannel WB, Castelli WP. Gout and coronary heart disease: the Framingham Study. *J Clin Epidemiol*. 1988;41(3):237–42. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356\(88\)90127-8](http://dx.doi.org/10.1016/0895-4356(88)90127-8).
 91. Vasan RS, Sullivan LM, Wilson PW, et al. Relative importance of borderline and elevated levels of coronary heart disease risk factors. *Ann Intern Med*. 2005;142(6):393–402. DOI: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-142-6-200503150-00005>.
 92. Abbot KC, Kimmel PL, Dharnidharka V, et al. New-onset gout after kidney transplantation: incidence, risk factors and implications. *Transplantation*. 2005;80(10):1383–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/01.tp.0000188722.84775.af>.
 93. Thanassoulis G, Brophy JM, Richard H, Piloe L. Gout, allopurinol use, and heart failure outcomes. *Arch Intern Med*. 2010;170(15):1358–64. DOI: 10.1001/archinternmed.2010.198.
 94. Krishnan E, Svendsen K, Neaton JD, et al. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. *Arch Intern Med*. 2008;168(10):1104–10. DOI: 10.1001/archinte.168.10.1104.
 95. Choi HK, Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease. *Circulation*. 2007;116(8):894–900. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703389>. Epub 2007 Aug 13.
 96. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Pijoan JI, et al. Presence of tophi and high level hyperuricemia are associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2012;71 Suppl 3:87.
 97. Hare JM, Mangal B, Brown J, et al. Impact of oxypurinol in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(24):2301–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.01.068>.

**Ответы на вопросы
к лекции Ш.Ф. Зрдеса
«Основные принципы терапии
анкилозирующего спондилита
(болезни Бехтерева)» (с. 695)**

- 1 – А,
- 2 – А,
- 3 – Г,
- 4 – В,
- 5 – В,
- 6 – Б.