

С-РЕАКТИВНЫЙ БЕЛОК ПРИ ПОДАГРИЧЕСКОМ АРТРИТЕ: СВЯЗЬ С КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Е.В. Ильиных, В.Г. Барскова, Е.Н. Александрова, А.Н.Новиков, В.А. Насонова, Е.Л.Насонов
ГУ Институт ревматологии РАМН, Москва

Резюме

Цель. Изучить взаимосвязь между концентрацией вч-СРБ и кардиоваскулярной патологией у больных подагрой.

Материал и методы. 161 больной с достоверным диагнозом подагры по критериям S.Wallace, в возрасте $50,9 \pm 11,6$ лет, со средней длительностью болезни 5,6 (2,9-11,0) лет. Суммарный коронарный риск (СКР) определяли с учетом разработанных рекомендаций для российской популяции. Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным (вч) иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Biomerica" (США). Исследование проводилось в межприступный период подагрического артрита.

Результаты. Уровень сывороточного вч-СРБ у больных подагрой составил 12,7 (5,8 - 19,0) мг/л. Пациенты были разделены на две группы: 1-ую составили 82 чел. (вч-СРБ $\leq 12,7$ мг/л), 2-ую - 79 больных (вч-СРБ $> 12,7$ мг/л). Больные 2-ой группы больше страдали подагрическим артритом, имели большее количество пораженных суставов за все время болезни. У пациентов с СКР $> 20\%$ уровень вч-СРБ = 13,7 (7,6-21,3) мг/л был достоверно выше, чем у больных с СКР $< 20\%$ = 10,1 (5,2-16,5) мг/л. У больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе концентрация вч-СРБ была достоверно выше, чем у пациентов, не перенесших ИМ - 23,6 (16,9-29,5) мг/л и 11,6 (5,3-16,8) мг/л.

Заключение. Увеличение концентрации СРБ в межприступный период подагрического артрита является адекватным лабораторным маркером, отражающим как особенности развития самой подагры, так и кардиоваскулярной патологии.

Ключевые слова: подагра, подагрический артрит, С-реактивный белок, кардиоваскулярная патология

В настоящее время подагра может рассматриваться не только как одна из актуальных проблем ревматологии, но и как важная общемедицинская проблема [1]. Подагра часто сочетается с метаболическим синдромом и сахарным диабетом типа 2, для которых характерен высокий риск кардиоваскулярных катастроф, связанных с атеросклеротическим поражением сосудов [2-9].

По современным представлениям, в основе развития и прогрессирования атеросклероза лежат два взаимосвязанных процесса: нарушение метаболизма и транспорта липидов (ЛП) и воспаление сосудистой стенки [10,11]. Среди широкого спектра биологических и иммунологических маркеров (и медиаторов) воспаления особое значение придают С-реактивному белку (СРБ), увеличение концентрации которого отражает, в частности, воспаление в сосудистой стенке, связанное с атеросклеротическим процессом. Полагают, что определение СРБ с помощью разработанных в последние годы высокочувствительных, хорошо стандартизованных методов (т.н. высокочувствительный - вч-СРБ) может быть весьма информативным лабораторным тестом для оценки риска развития [12-18] и рецидивирования [19-24] сосудистых осложнений атеросклероза.

Изучение взаимосвязи между концентрацией вч-СРБ и кардиоваскулярной патологией у пациентов, страдающих подагрой, до сих пор не проводилось. В то же время данные многочисленных исследований свидетельствуют о связи между вч-СРБ (и другими маркерами воспаления) и развитием кардиоваскулярных осложнений при ряде других заболеваний, таких как ревматоидный артрит (РА) [25-28] и метаболический синдром [29-32]. Можно полагать, что данные, полученные при изучении этих заболеваний, можно экстраполировать на проблему связи между концентрацией СРБ и кардиоваскулярной патологией у пациентов с подагрическим артритом.

Материал и методы

Обследован 161 больной с достоверным диагнозом подагры по критериям S.Wallace [33]. Средний возраст пациентов составил $50,9 \pm 11,6$ лет (в дебюте заболевания - $42,3 \pm 10,6$ лет), длительность болезни 5,6 (2,9-11,0) лет.

Общая характеристика больных на момент обращения в ГУ Институт ревматологии РАМН представлена в табл.1.

Суммарный коронарный риск (СКР) определяли с учетом разработанных рекомендаций для российской популяции [34].

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли высокочувствительным (вч) иммуноферментным методом с использованием коммерческих наборов фирмы "Biomerica" (США). Чувствительность метода составляла 0,1 мг/л. Контролем являлись сыворотки здоровых доноров. Определение вч-СРБ у больных проводилось в межприступный период подагры.

Статистическая обработка проводилась с помощью пакета прикладных программ STATISTICA 6.0. Анализ взаимосвязи двух признаков выполнялся с использованием непараметрического корреляционного анализа по методу Спирмена. Для сравнения двух независимых групп по одному и более признаку использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Для сравнения частот бинарных признаков в несвязанных группах проводился анализ таблиц 2х2 с использованием точного критерия Фишера, критерия χ^2 .

Результаты

Уровень сывороточного вч-СРБ у больных подагрой составил 12,7 (5,8 - 19,0) мг/л, что было достоверно выше, чем в контрольной группе - 1,1 (0,3 - 2,5) мг/л ($p < 0,001$). Большинство пациентов - 145 человек (90%) имели уровень вч-СРБ выше 3,0 мг/л, 98 чел. (61,0 %) - выше 10 мг/л.

В зависимости от уровня сывороточного вч-СРБ пациенты были условно разделены на две группы, формирование которых (учитывая особенности распределения концентрации вч-СРБ) проводилось по медиане его концентрации. 1-ую группу составили 82 пациента, у которых уровень сывороточного вч-СРБ

был $\leq 12,7$ мг/л, во 2-ую группу было включено 79 больных с уровнем вч-СРБ $> 12,7$ мг/л.

Как видно из табл.2, пациенты с уровнем вч-СРБ $> 12,7$ г/л дольше страдали подагрическим артритом, имели большее количество пораженных суставов за все время болезни. Отмечена связь между увеличением уровня вч-СРБ, возрастом пациентов и систолическим артериальным давлением (САД) (табл.3). У пациентов с СКР $> 20\%$ ($n=100$) уровень вч-СРБ - $13,7$ мг/л ($7,6-21,3$ мг/л) был достоверно выше, чем у больных с СКР $< 20\%$ ($n=61$) - $10,1$ мг/л ($5,2-16,5$ мг/л) ($p<0,05$).

У больных подагрой с метаболическим синдромом ($n=106$) концентрация сывороточного вч-СРБ ($13,6$ мг/л; $7,9-20,0$ мг/л) была достоверно выше, чем у больных без метаболического синдрома ($n=55$) ($9,7$ мг/л; $3,8-16,8$ мг/л) ($p<0,05$).

У больных с инфарктом миокарда (ИМ) в анамнезе ($n=32$) концентрация вч-СРБ также была достоверно выше, чем у пациентов, не перенесших ИМ ($n=129$) - $23,6$ ($16,9-29,5$) мг/л и $11,6$ ($5,3-16,8$) мг/л ($p<0,001$).

Обсуждение

В результате проведенного исследования впервые установлено, что у больных с подагрическим артритом в межприступный период наблюдается существенное увеличение концентрации вч-СРБ. При этом повышение концентрации вч-СРБ ассоциировалось как с показателями, отражающими "тяжесть" самого подагрического артрита (длительность болезни, количество пораженных суставов за все время болезни, число атак подагрического артрита в течение последнего года болезни), так и с развитием сердечно-сосудистой патологии и метаболического синдрома.

Эти данные позволяют предположить, что кристаллы уратов не только инициируют развитие подагрического артрита, но и являются возможным фактором, поддерживающим системный воспалительный процесс в межприступный период подагры, отражением чего является увеличение концентрации СРБ [35,36]. Известно, что взаимодействие кристаллов уратов с различными клетками сустава [37-40] приводит к синтезу широкого спектра "провоспалительных" цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО) α [41-43], хемокинов (ИЛ-8, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 и др.) [44], метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ [45,46]. Многие из этих "провоспалительных" медиаторов, принимая участие в развитии подагрического артрита, имеют фундаментальное патофизиологическое значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений, а "провоспалительные" цитокины, в первую очередь ИЛ-6, играют основополагающую роль в регуляции синтеза СРБ [47].

Данные, касающиеся клинического значения вч-СРБ для прогнозирования риска сердечно-сосудистых катастроф, подробно изложены в наших предыдущих обзорах [20, 48,49]. В частности, было установлено, что у здоровых мужчин среднего возраста (53 года) увеличение концентрации вч-СРБ достоверно ассоциируется с высоким 10 - летним суммарным коронарным риском (Framingham Coronary Heart Disease Risk score - FCRS). Однако корреляция с индивидуальными сердечно-сосудистыми факторами риска была умеренной или отсутствовала [50]. Эти данные, а также материалы других авторов [51], свидетельствуют о том, что СРБ и индивидуальные факторы риска могут отражать различные механизмы, ассоциирующиеся с развитием кар-

диоваскулярных катастроф, а определение вч-СРБ позволяет прогнозировать степень риска сердечно-сосудистой патологии даже в отсутствии классических сердечно-сосудистых факторов риска. Действительно, недавно было показано, что вч-СРБ дает дополнительную прогностическую информацию о сердечно-сосудистом риске в пределах всех концентраций ХС-ЛНП, а также отдельных компонентов сердечно-сосудистого риска и метаболического синдрома [52]. Согласно рекомендациям Американской Ассоциации кардиологов и Центра по контролю и предотвращению заболеваний, для оценки низкого, умеренного и высокого сердечно-сосудистого риска рекомендуется использовать уровни концентрации вч-СРБ < 1 мг/л, $1-3$ мг/л и > 3 мг/л соответственно [53]. Однако прогностическое значение очень выраженного увеличения концентрации СРБ (> 10 мг/л) до конца не ясно. Некоторые исследователи полагают, что столь выраженное увеличение концентрации СРБ может отражать неспецифическое воспаление, а не воспалительный компонент атеросклероза, и, следовательно, не позволяет прогнозировать развитие кардио-

Таблица 1
ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ НА МОМЕНТ
ОБРАЩЕНИЯ В ГУ ИР РАМН, $n=161$

Характеристика подагры	Число больных, n	%
Острый артрит	39	24,2
Затяжной артрит	16	9,9
Хронический артрит	45	28
Межприступный период	61	37,9
Характеристика сопутствующей сердечно-сосудистой патологии		
Артериальная гипертензия		
- САД > 140 мм рт. ст.	111	68,9
- ДАД > 90 мм рт. ст.	64	39,7
Ишемическая болезнь сердца		
- стенокардия	49	30,4
- из них ИМ	32	19,8
ОНМК	3	1,9
ХСН	22	13,6
Метаболический синдром	106	65,8
Сахарный диабет типа 2	15	9,3

диоваскулярных катастроф. Напомним, что у наблюдавшихся нами пациентов с подагрическим артритом средняя концентрация СРБ (медиана) составила $12,7$ мг/л. Тем не менее, по данным P.M. Ridker и N. Cook [54], существенное увеличение концентрации СРБ (> 10 мг/л) ($5,5\%$ популяции условно здоровых людей) и даже 20 мг/л ($2,2\%$ популяции) предоставляет дополнительную прогностическую информацию о сердечно-сосудистом риске. Например, риск первой сердечно-сосудистой катастрофы увеличивается с $3,7$ при концентрации СРБ < 4 мг/л, до $6,3$ при кон-

Таблица 2
СРАВНЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С РАЗЛИЧНЫМ СЫВОРОТОЧНЫМ УРОВНЕМ СРБ В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ОСОБЕННОСТЕЙ ПОДАГРЫ

Показатель	вч-СРБ $\leq 12,7$ мг/л $n=82$	вч-СРБ $> 12,7$ мг/л, $n=79$	p
Длительность болезни, годы	5,5 (2,9-10,9)	7,0 (3,7-14,3)	$< 0,001$
Возраст на момент дебюта подагры, годы	42,1 $\pm$ 10,4	42,6 $\pm$ 10,4	Н.Д.
Количество пораженных за все время болезни суставов, n	6,0 (4,0-10,0)	8,0 (5,0-11,0)	$< 0,001$
Число атак артрита за последний год болезни, n	5,0 (3,0 - 10,0)	5,0 (3,0 - 8,0)	Н.Д.

Таблица 3

СВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ СРБ И ПОКАЗАТЕЛЯМИ СУММАРНОГО КОРОНАРНОГО РИСКА (СКР)

Факторы риска	Больные с концентрацией вч- СРБ $\leq 12,7$ мг/л n=82	Больные с концентрацией вч-СРБ $> 12,7$ мг/л n=79	p
СКР, %	10,0 (3,0-20,0)	16,0 (8,0-25,0)	$<0,001$
Основные			
Возраст, годы	49,1 $\pm$ 11,9	52,9 $\pm$ 11,1	$<0,05$
ОХС, мг/дл	230,0 (193,0-264,0)	231,0 (202,0-259,0)	Н.Д.
ХС-ЛВП, мг/дл	37,0 (27,1-41,7)	33,8 (27,5-40,0)	Н.Д.
Курение, п (%)	21 (25,6%)	24 (30,4%)	Н.Д.
САД, мм. рт. ст.	142,9 $\pm$ 20,9	149,5 $\pm$ 22,0	$<0,05$
Дополнительные:			
ТГ, мг/дл	176,0 (120,0-277,0)	165,0 (125,0-217,0)	Н.Д.
ИМТ, кг/м ²	30,0 $\pm$ 3,9	30,7 $\pm$ 4,7	Н.Д.
ИБС у родственников, п (%)	41 (50,0%)	45 (56,9%)	Н.Д.
СД 2, п (%)	6 (7,3 %)	9 (11,4%)	Н.Д.

центрации СРБ 10-20 мг/л и 7,6 при концентрации СРБ > 20 мг/л ($p<0,001$).

Сходные данные получены недавно у пациентов, страдающих РА, патофизиологические механизмы развития которого напоминают те, которые лежат в основе атеросклеротического поражения сосудов [55, 25]. Так, по данным I. Del Rincon и соавт. [56] в группе обследованных ими пациентов с РА (n=204) средняя концентрация СРБ составила 12,3 мг/л, что соответствует медиане концентрации СРБ при подагрическом артрите (12,7 мг/л). При этом увеличение СРБ ассоциировалось с важным инструментальным показателем атеросклеротического поражения сосудов - толщиной комплекса интима-медиа (тКИМ). Так, у пациентов с концентрацией СРБ $< 4,8$ мг/л тКИМ составляла 1,021 мм, при концентрации СРБ 4,9-30 мг/л - 1,045 мм и при концентрации более 30 мг/л - 1,97 мм. При этом связь между концентрацией СРБ и тКИМ была достоверной с поправкой на пол, возраст и кардиоваскулярные факторы риска ($p<0,001$). Кроме того, увеличение концентрации СРБ в пределах указанных выше диапазонов коррелирует и с риском обнаружения бляшек в сонных артериях (относительный риск 5,59; 6,75 и 8,31 соответственно). Сходные данные о связи между тКИМ и максимальной концентрацией СРБ (в течение 5 лет наблюдения) ($p=0,009$) получены и другими авторами [57]. Отмечена достоверная связь между увеличением концентрации СРБ по квартилям и значениями тКИМ: < 6 мг/л - тКИМ - 0,73 мм, 6-9 мг/л - 0,72 мм, 9-15 мг/л - 0,78 мм и > 15 мг/л - 0,900 мм ($p=0,03$).

Совсем недавно важное прогностическое значение СРБ при воспалении суставов было подтверждено в процессе эпидемиологического проспективного исследования [58]. Было установлено, что у мужчин с воспалительным полиартритом увеличение базальной концентрации СРБ (5-15 мг/л) ассоциировалось с

ростом кардиоваскулярной летальности (в течение 10 лет наблюдения) в 3,7 раза, а при концентрации СРБ > 16 мг/л - в 4 раза (по сравнению с пациентами, имеющими базальный уровень СРБ < 5 мг/л). Примечательно, что риск кардиоваскулярных катастроф у пациентов с увеличением концентрации СРБ > 5 мг/л составил 2,6 с поправкой на возраст, пол, число пораженных суставов, курение и функциональное состояние (индекс НАQ).

Несомненный интерес представляют полученные нами данные о том, что при подагрическом артрите концентрация СРБ ассоциируется как с параметрами, отражающими тяжесть артрита, так и с кардиоваскулярной патологией. Сходные данные получены I. Del Rincon и соавт. [59] у пациентов с РА, указавшими, что обнаружение атеросклеротических бляшек в сонных артериях ассоциировалось как с демографическими (возраст) и кардиоваскулярными факторами риска (наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, курением, $p=0,001$ во всех случаях), так и параметрами, отражающими активность и тяжесть воспалительного поражения суставов (длительность болезни, счет припухлости суставов, СОЭ и СРБ). При этом концентрации СРБ у пациентов с атеросклеротическими бляшками составила 17,7 мг/л и была достоверно выше, чем у пациентов без атеросклеротических бляшек (14,0 мг/л) ($p=0,05$).

Таким образом, увеличение концентрации СРБ в межприступный период подагрического артрита является адекватным лабораторным маркером, отражающим как особенности развития самой подагры, так и кардиоваскулярной патологии. Однако для уточнения роли определения СРБ в прогнозировании риска кардиоваскулярных катастроф у пациентов с подагрическим артритом необходимы длительные проспективные исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bieber J.D., Terkeltaub R.A. Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthr. Rheum.*, 2004, 50(8), 2400-2414
2. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia. New York, 1976, 32-33
3. Vazquez-Mellado J., Garsia Garsia C., Guzman Vazquez S. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J. Clin. Rheumatol.*, 2004, 10, 105-109
4. Takahashi S., Moriwaki Y., Tsutsumi Z. et al. Increased visceral fat accumulation further aggravates the risk of insulin resistance in gout. *Metabolism*, 2001, 50, 4, 393-398
5. Mikkelsen W.M. The possible association of hyperuricemia and/or gout with diabetes mellitus. *Arthr. Rheum.*, 1965, 8, 853-864
6. Berkowitz D. Gout, hyperlipidemia and diabetes interrelationships. *JAMA*, 1966, 197, 77-80
7. Kuzell W.C., Schaffarzick R.W., Naugler W.E. et al. Some observations on 520 gouty patients. *J. Chronic. Dis.*, 1995, 2, 645-669

8. Rapado A. Relationship between gout and arterial hypertension. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1974, 41, 451-459
9. Grahame R., Scott J.T. Clinical survey of 354 patients with gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 1970, 29, 461-468
10. Ross R. Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-126
11. Glass C.K., Witztum J.L. Atherosclerosis: the road ahead. *Cell*, 2001, 104, 503-516
12. Roberts W.L., Moulton L., Law T.C. et al. Evaluation of nine automated high sensitive C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin. Chem.*, 2000, 47, 418-423
13. Ockene J.S., Mathews C.D., Rifai N. et al. Validity and classification accuracy of serial high-sensitive C-reactive protein measurements in healthy adults. *Clin. Chem.*, 2001, 47, 444-450
14. Tracy R.P. Inflammation markers and coronary heart disease. *Curr. Opin. Lipidol.*, 1999, 10, 435-441
15. Ridker P.M. Evaluating novel cardiovascular risk factor can we better predict heart attack? *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 933-937
16. Ridker P.M. High-sensitive C-reactive protein. Potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 2001, 103, 357-362
17. Rader D.J. Inflammatory markers of coronary risk. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343, 1179-1182
18. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur. Heart J.*, 1999, suppl. T, T19-T26
19. Lagrand W.K., Visser C.A., Hermens W.T. et al. C-reactive protein as cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon. *Circulation*, 1999, 100, 96-102
20. Насонов Е.Л. Маркеры воспаления и атеросклероз: значение С-реактивного белка. *Кардиология*, 1999, 2, 81-85
21. Liuzzo G., Biasucci L.M., Gallimore J.R. et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331, 417-417.
22. Morrow D.A., Rifai N., Antman E.M. et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin "I" in acute coronary syndrome: a TIMI IIA study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 1988, 31, 1460-1465
23. Biasucci L., Liuzzo G., Grillo R.L. et al. Elevated Levels of C-reactive protein at discharge in patients with Unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*, 1999, 99, 855-860
24. Toss H., Lindahl B., Siegbahn A. et al. for the FRISC Study Group. Prognostic influence of fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation*, 1997, 96, 4204-4210
25. Sattar N., McCarey D.W., Capel H., et al. Explaining how "high - grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. *Circulation*, 2003, 108, 2957-2963
26. Dessein P.H., Stanwix A.E., Joffe B.I. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis versus osteoarthritis: acute phase response related decreased insulin sensitivity and high-density lipoprotein cholesterol as well as clustering of metabolic syndrome features in rheumatoid arthritis. *Arthr. Res.*, 2002, 4, 5, 1-6
27. Park Y.-B., Ahn C.-W., Choi H.K. et al. Atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Morphologic evidence obtained by carotid ultrasound. *Arthr. Rheum.*, 2002, 46, 1714-1719
28. Johansson S.W., Backman C., Johnson O. et al. Increased prevalence of atherosclerosis in patients with medium term rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2001, 28, 2597-2602
29. Grundy S.M. Inflammation, metabolic syndrome, and diet responsiveness. *Circulation*, 2003, 108, 126-128
30. Festa A., D'Agostino R. Jr., Howard G. et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation*, 2000, 102, 42-47
31. Ridker P.M., Buring J.E., Cook N.R., et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 2003, 107, 391-397
32. Grundy S.M. Inflammation, hypertension, and the metabolic syndrome. *JAMA*, 2003, 290, 3000-3002
33. Wallace S.L., Robinson H., Masi A. et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. *Arthr. Rheum.*, 1977, 20, 895-900
34. Перова Н.В. суммарный риск ИБС и показания к лечению гиперхолестеринемии (применение Европейских рекомендаций к российским условиям), *Кардиология*, 1996, 49 - 53
35. Schumacher H.R. Jr. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am. J. Med.*, 1996, 100, 46S-52S
36. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 6-10
37. Ginsberg M.H., Kozin F., Chow D. et al. Adsorption of polymorphonuclear leukocyte lysosomal enzymes to monosodium urate crystals. *Arthr. Rheum.*, 1977, 20, 1538-1542
38. Guerne P.A., Terkeltaub R., Zuraw B., Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthr. Rheum.*, 1989, 32, 1443-1452
39. Pouliot M., James M.J., McColl S.R. et al. Monosodium urate microcrystals induce cyclooxygenase-2 in human monocytes. *Blood*, 1998, 91, 1769-1776
40. Bouchard L., de Medicis R., Lussier A. et al. Inflammatory microcrystals alter the functional phenotype of human osteoblast-like cells in vitro: synergism with IL-1 to overexpress cyclooxygenase-2. *J. Immunol.*, 2002, 168, 5310-5317
41. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. *J. Immunol.*, 1987, 138, 3213-3218
42. Guerne P.-A., Terkeltaub R., Zuraw B., Lotz M. Inflammatory microcrystals stimulate interleukin-6 production and secretion by human monocytes and synoviocytes. *Arthr. Rheum.*, 1989, 32, 1443-1452
43. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. *J. Clin. Invest.*, 1991, 87, 1375-1381
44. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T., Takahashi T., Ohkawara S., Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. *Lab. Invest.*, 1998, 78, 559-569
45. Seegmiller J.E., Howell R.R., Malawista S.E. The inflammatory reaction to sodium urate. *JAMA*, 1962, 180, 469-475
46. McCarty D.J. Jr. The inflammatory reaction to microcrystalline sodium urate. *Arthr. Rheum.*, 1965, 8, 726-735
47. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. В кн: *Антифосфолипидный синдром*. М., Изд-во "Литтера", 2004, 278-298
48. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза. *Тер. архив*, 2002, 5, 80-85
49. Насонов Е.Л., Панюкова Е.В., Александрова Е.Н. С-реактивный белок - маркер воспаления при атеросклерозе (новые данные). *Кардиология*, 2002, 7, 53-60
50. Albert M.A., Glynn R.J., Ridker P.M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Risk Score. *Circulation*, 2003, 108, 161-165
51. Koenig W., Lowel H., Baumert J., Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score. Implication for future risk assessment; results from a large cohort study in Southern Germany. *Circulation*, 2004, 109, 1349-1353
52. Ridker P.M. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation*, 2003, 107, 363-369
53. Pearson T.A., Mensah G.A., Alexander R.W. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and American Heart Association. *Circulation*, 2003, 107, 499-511
54. Ridker P.M., Cook N. Clinical usefulness of very high and very low levels of C-reactive protein across the full range of Framingham Risk Score. *Circulation*, 2004, 109, 1955-1959
55. Pascari V., Yeh E.T. A tale of two diseases: atherosclerosis and rheumatoid arthritis. *Circulation*, 1999, 100, 2124-2126
56. Del Rincon I., Williams K., Stern M.P. et al. Association between carotid atherosclerosis and markers of inflammation in rheuma-

- toid arthritis patients and healthy subjects. *Arthr. Rheum.*, 2003, 48,1833-1840
57. Gonzalez-Gay M.A., Gonzalez-Juanatey C., Pineiro A. et al. High-grade C-reactive protein elevation correlates with accelerated atherogenesis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.*, 2005,32, 1219-1223
 58. Goodson N.J., Symmons D.P.M., Scott D.G. et al. Baseline levels of C-reactive protein and prediction of death from cardiovascular disease in patients with inflammatory polyarthritis. A ten-year follow up study of a primary care-based inception cohort. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 2293-2299
 59. Del Rincon I., Freeman G.L., Haas R.W. et al. Relative contribution of cardiovascular risk factor and rheumatoid arthritis clinical manifestations to atherosclerosis. *Arthr. Rheum.*, 2005, 52, 3413-3423

Поступила 22.11.05

Abstract

E.V. Iljinyh, V.G. Barskova, E.N. Alexandrova, A.A. Novikov, V.A. Nasonova, E.L. Nasonov

C-reactive protein in gout arthritis: relationship with cardiovascular pathology

Objective. To study relationship between hs-CRP concentration and cardiovascular pathology in pts with gout.

Material and methods. 161 pts with gout fulfilled the Wallace S. criteria were included. Mean age was 50,9±11,6 years, mean disease duration - 5,6 (2,9-11,0) years. Summated coronary risk (SCR) was estimated according to recommendations elaborated for Russian population. Serum CRP concentration was assessed by high-sensitivity (hs) immunoenzyme assay with commercial kits of "Biometrica" (USA). Pts were examined in the absence of active gout arthritis.

Results. Serum hs-CRP level in gout pts was 12,7 (5,8-19,0) mg/l. All pts were divided into two groups. Group 1 included 82 pts (hs-CRP >12,7 mg/l), group 2 - 79 pts (hs-CRP ≤12,7 mg/l). The pts of group 2 had longer disease duration and more damaged joints during the disease. Pts with SCR>20% had higher hs-CRP level - 13,7 (7,6-21,3) mg/l than pts with SCR<20% - 10,1 (5,2-16,5) mg/l. Pts with history of myocardial infarction had significantly higher CRP concentration than pts without it - 23,6(16,9-29,5) mg/l and 11,6(5,3-16,8) mg/l respectively.

Conclusion. Elevation of hs-CRP concentration in inter-attack period of gout is a reliable laboratory marker reflecting as features of gout development as cardiovascular pathology.

Key words: *gout, gout arthritis, C-reactive protein, cardiovascular pathology*