

<https://doi.org/10.17816/mechnikov44234>

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ОСТЕОАРТРИТА У ПАЦИЕНТОВ С БЕССИМПТОМНОЙ ГИПЕРУРИКЕМИЕЙ

В.И. Мазуров^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко², И.З. Гайдукова^{1,2}, М.С. Петрова^{1,2},
О.В. Инамова^{1,2}, И.М. Нагирняк³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург;

² Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клиническая ревматологическая больница № 25», Санкт-Петербург;

³ Общество с ограниченной ответственностью «ТехЛаб», Санкт-Петербург

Для цитирования: Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю., и др. Особенности течения ревматоидного артрита и остеоартрита у пациентов с бессимптомной гиперурикемией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. – 2020. – Т. 12. – № 3. – С. 63–72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov44234>

Поступила: 07.09.2020

Одобрена: 16.09.2020

Принята: 23.09.2020

♦ **Введение.** По данным многих исследований, отмечается увеличение распространенности бессимптомной гиперурикемии в большинстве стран мира. Сывороточная мочевая кислота является важным биомаркером состояния сердечно-сосудистой системы, и в настоящее время существует достаточно большое количество источников, свидетельствующих о ее роли в развитии ряда хронических метаболических состояний, сердечно-сосудистых заболеваний и связанной с ними смертности. На данный момент нет единого мнения по поводу необходимости проведения уратснижающей терапии у пациентов с бессимптомной гиперурикемией. Проведено ограниченное количество исследований, посвященных проблеме бессимптомной гиперурикемии у пациентов с ревматическими заболеваниями, особенностям коморбидности при данных состояниях, частоте и эффективности уратснижающей терапии.

Цель — изучить особенности течения ревматоидного артрита и остеоартрита с сопутствующей бессимптомной гиперурикемией и провести сравнительный анализ с особенностями течения подагры.

Материалы и методы. Анализ выполнен на основании данных городского регистра Санкт-Петербурга пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией, сформированного из медицинских карт 1725 пациентов с подагрой, 433 больных ревматоидным артритом с гиперурикемией и 355 больных остеоартритом с гиперурикемией.

Результаты. У больных ревматоидным артритом с гиперурикемией чаще наблюдались повышенные скорость оседания эритроцитов и уровень С-реактивного белка, при этом у них зафиксирован самый высокий средний показатель скорости оседания эритроцитов; чаще встречались острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, желчнокаменная болезнь и неалкогольная жировая болезнь печени. У больных остеоартритом с гиперурикемией был чаще повышен уровень общего холестерина, при этом у них зарегистрирован самый высокий средний уровень этого показателя; у этих пациентов чаще выявляли стенокардию напряжения, нарушения ритма и проводимости сердца, варикозную болезнь, ожирение, преддиабет и сахарный диабет 2-го типа. У пациентов с подагрой чаще отмечалось поражение почек. В группе больных ревматоидным артритом с гиперурикемией уратснижающая терапия была инициирована в 30,95 % случаев, в группе больных остеоартритом с гиперурикемией — у 36,06 % пациентов.

Выводы. При ревматических заболеваниях гиперурикемия является частым сопутствующим состоянием. Сочетание ревматических заболеваний и гиперурикемии приводило к повышению риска и частоты сердечно-сосудистой, метаболической и гастроэнтерологической коморбидности. Назначение уратснижающей терапии пациентам с ревматическими заболеваниями и бессимптомной гиперурикемией с высоким сердечно-сосудистым риском позволяло достичь целевых уровней мочевой кислоты у 34,58 % пациентов с ревматоидным артритом и у 52,08 % пациентов с остеоартритом.

♦ **Ключевые слова:** гиперурикемия; подагра; остеоартрит; ревматоидный артрит; коморбидность; уратснижающая терапия.

FEATURES OF THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND OSTEOARTHRITIS IN PATIENTS WITH ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA

V.I. Mazurov^{1,2}, R.A. Bashkinov^{1,2}, A.Yu. Fonturenko², I.Z. Gaydukova^{1,2}, M.S. Petrova^{1,2}, O.V. Inamova^{1,2}, I.M. Nagirnyak³

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;

² Clinical Rheumatology Hospital No. 25, Saint Petersburg, Russia;

³ LLC “TechLab”, Saint Petersburg, Russia

For citation: Mazurov VI, Bashkinov RA, Fonturenko AYU, et al. Features of the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2020;12(3):63-72. <https://doi.org/10.17816/mechnikov44234>

Received: September 7, 2020

Revised: September 16, 2020

Accepted: September 23, 2020

♦ **Introduction.** According to numerous studies, the prevalence of asymptomatic hyperuricemia has increased in most countries. Uric acid is an important biomarker of the cardiovascular system, and there are now quite a big number of sources indicating its role in the development of a some chronic metabolic conditions, cardiovascular disease and associated mortality. At present, there is no consensus on the need for urate-lowering therapy in patients with asymptomatic hyperuricemia. There is a limited number of studies examining the problem of asymptomatic hyperuricemia in patients with rheumatic diseases, the features of comorbidity in these conditions, the frequency and effectiveness of urate-lowering therapy.

Purpose. To study the peculiarities of the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis with associated asymptomatic hyperuricemia and compare them with the ones associated with arthragra.

Materials and methods. The analysis was performed on the basis of the data collected from the city register of the patients with arthragra and asymptomatic hyperuricemia in St. Petersburg. The data collected included the medical records of 1725 patients with arthragra, 433 patients with rheumatoid arthritis and hyperuricemia and 355 patients with osteoarthritis and hyperuricemia.

Results. The patients with rheumatoid arthritis and hyperuricemia were more likely to have increased erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein, the highest medium level of erythrocyte sedimentation rate; acute myocardial infarction, chronic heart failure, gallstone disease and non-alcoholic fatty liver disease were more frequently detected. The patients with osteoarthritis and hyperuricemia were more likely to have high total cholesterol, at its highest medium level; stable angina, arrhythmia, varicosity, obesity, prediabetes and type 2 diabetes mellitus were more likely to be detected. Kidney damage was detected more frequently in the patients with arthragra. In the group of rheumatoid arthritis and hyperuricemia urate-lowering therapy was started in 30.95% of the patients, in the group of osteoarthritis and hyperuricemia — in 36.06%.

Conclusions. In rheumatic diseases, hyperuricemia is a common associated condition. Their combination leads to increased risk and frequency of cardiovascular, metabolic and gastroenterological comorbidity. The prescription of urate-lowering therapy to the patients with rheumatic diseases and asymptomatic hyperuricemia with high cardiovascular risk led to the target uric acid levels in 34.58% of the patients with rheumatoid arthritis and 52.08% of the patients with osteoarthritis.

♦ **Keywords:** hyperuricemia; gout; osteoarthritis; rheumatoid arthritis; comorbidity; urate-lowering therapy.

Введение

Подагра — хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекишечного обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1]. Подагра ассоциирована с метаболическими нарушениями, поражением сердечно-сосудистой системы и почек [2, 3]. Ее распространенность в Российской Федерации составляет 0,3 % [4]. Несмотря на то что для возникновения подагры необходима гиперурикемия (ГУ), лишь примерно у 10 % пациентов фиксируют клинический дебют заболевания во время наблюдения. Гиперурикемия возникает в результате взаимодействия множества факторов, включая пол, возраст, генетику, образ жизни и окружающую среду.

Наиболее распространенными ревматическими заболеваниями (РЗ) в Российской Федерации являются остеоартрит (ОА) — 13 % и ревматоидный артрит (РА) — 0,61 % [4]. Известно, что ГУ при различных РЗ встречается достаточно часто. По данным многих эпидемиологических исследований, отмечается увеличение распространенности ГУ в большинстве

стран мира. Так, в Китае она составляет 19,87 % [5], среди взрослого населения США — 20,1 % (47,13 млн человек) [6]. В Японии распространенность ГУ среди мужчин составляет около 30 %, среди женщин — 1–2 % в возрасте до 50 лет и около 3 % в возрасте 50 лет и старше [7]. В Российской Федерации этот показатель равняется 16,8 % (25,3 % — среди мужчин и 11,3 % — среди женщин) (14,9 млн человек). Таким образом, распространенность ГУ и подагры в российской популяции не превышает таковую в США, Китае и Японии [8].

Сывороточная МК является важным биомаркером состояния сердечно-сосудистой системы, достаточно большое количество источников свидетельствует о ее роли в развитии ряда хронических метаболических состояний, сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и связанной с ними смертности [9, 10]. По данным литературы и многих исследований, ГУ напрямую связана с развитием артериальной гипертензии (АГ) [9], ишемической болезни сердца [11], острого инфаркта миокарда [12], сердечной недостаточности [13], острого нарушения мозгового кровообращения [14], сердечно-сосудистой и общей смертностью [15].

В комплексную терапию подагры входит уратснижающая терапия (УСТ) для профилактики обострений и коррекции ГУ [16–18]. На данный момент нет единого мнения по поводу необходимости проведения УСТ пациентам с бессимптомной ГУ. Американская коллегия ревматологов (ACR, 2020) [16] и Ассоциация ревматологов России (АРР, 2019) [17] не рекомендуют проведение УСТ пациентам с бессимптомной ГУ. Однако в ряде стран мира (например, в Японии, Португалии и др.) в связи со значимостью повышенного уровня МК в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и почек пациентам с бессимптомной ГУ назначают УСТ при определенных условиях (выраженная коморбидность, высокий уровень МК и др.) [19, 20]. Более того, Европейское общество кардиологов (ESC, 2018) и Российское кардиологическое общество (РКО, 2019) рекомендуют проведение УСТ пациентам с бессимптомной ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском [21, 22].

Проведено ограниченное количество исследований, посвященных проблеме бессимптомной ГУ у пациентов с РЗ, особенностям коморбидности при данных состояниях, частоте и эффективности УСТ.

Цель исследования — изучить особенности течения РА и ОА с сопутствующей бессимптомной ГУ и провести сравнительный анализ с особенностями течения подагры.

Материалы и методы

В 2017 г. коллективами ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» был создан Санкт-Петербургский городской регистр пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ, включивший данные медицинских карт 1725 пациентов с подагрой и 1431 пациента с другими РЗ и бессимптомной ГУ, проходивших обследование и лечение в СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25» в период с 2000 по 2020 г. Регистр сформирован на базе облачной электронной системы хранения данных GALENOS (ООО «ТехЛаб»). В рамках исследования на основании показателей регистра были проанализированы данные 433 больных РА с ГУ, 355 больных ОА с ГУ и 1725 пациентов с подагрой. Учитывали сведения о половой принадлежности и возрасте пациента, РЗ, лабораторные показатели, наличие коморбидных состояний и регистрировали препараты, которые применяли для терапии основного и сопутствующих заболеваний. Бессимптомной ГУ считали

повышение сывороточного уровня МК более 360 мкмоль/л у женщин и более 420 мкмоль/л у мужчин без признаков подагрического артрита. Данные в регистр вносили в обезличенном виде, не позволяющем идентифицировать пациента как личность. Каждому пациенту присваивали индивидуальный номер. Исследование было одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» и СПбГБУЗ «Клиническая ревматологическая больница № 25».

Статистический анализ проводили для всех пациентов с использованием пакета программного обеспечения STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., США). Характер распределения данных оценивали графическим методом и с помощью критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения признака его описывали в виде среднее \pm стандартное отклонение ($M \pm SD$). При характере распределения, отличном от нормального, применяли критерий χ^2 . Корреляционные взаимосвязи между количественными признаками рассчитывали с использованием коэффициента корреляции Пирсона или Спирмена. Различия и взаимосвязи считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Критерий включения — информированное согласие пациента на включение в регистр. В качестве лечения основного заболевания пациентов с подагрой и РА применяли различные формы и дозы глюкокортикоидов. Преднизолон как в таблетированной, так и в парентеральной форме и метилпреднизолон парентерально достоверно чаще назначали пациентам с РА, а дексаметазон — пациентам с подагрой. Пациенты с подагрой получали лечение в виде нестероидных противовоспалительных препаратов и колхицина. Пациентам с РА проводили терапию основного заболевания в виде базисных противовоспалительных препаратов, самыми распространенными среди которых были метотрексат — 69,05 %, гидроксихлорохин — 11,78 %, сульфасалазин — 6,93 %, лефлуномид — 4,85 % и азатиоприн — 3 %, и генно-инженерных биологических препаратов: 4 пациентам был назначен ритуксимаб, 3 пациентам — абатацепт, по 1 пациенту получали адалимумаб и инфликсимаб. Пациентам с ОА назначали курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и препаратов хондропротективным эффектом (SYSADOA).

Результаты

Всего в исследование были включены данные 2513 пациентов, разделенных на три группы. В первую группу вошли 433 больных РА

с сопутствующей ГУ, во вторую — 355 больных ОА с сопутствующей ГУ, в третью — 1725 пациентов с подагрой. В группах подагры и ОА с ГУ достоверно преобладали пациенты мужского пола, а в группе РА с ГУ — женского (табл. 1).

Наряду с демографическими характеристиками пациентов было проведено сравнение лабораторных показателей в исследуемых группах. Наиболее значимые различия наблюдались по частоте повышения скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровня С-реактивного белка (СРБ), общего холестерина, МК и креатинина. Данные представлены в табл. 2. В группе пациентов с подагрой был чаще повышен уровень креатинина, наблюдались наиболее высокие средние показатели СРБ, креатинина, МК, скорости клубочковой фильтрации и суточной потери белка почками. Более высокий средний уровень скорости клубочковой фильтрации, при наиболее высоком среднем уровне креатинина и наиболее частом поражении почек у пациентов с подагрой, вероятно, был связан с ранним выявлением хронической болезни почек в стадии гиперфильтрации, а также более ранним началом нефропротективной терапии у данной группы пациентов. В группе больных РА с ГУ были чаще повышены показатели СОЭ и СРБ, отмечался наиболее высокий средний показатель СОЭ. В группе больных ОА с ГУ был чаще повышен уровень общего холестерина при его наиболее высоком среднем уровне.

Известно, что у пациентов с подагрой, РА и ОА высока частота коморбидных состояний. В связи этим был проведен анализ выраженности сопутствующих заболеваний в исследуемых группах (табл. 3). У пациентов с сочетанием РА и ГУ достоверно чаще выявлялись острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность различных функциональных классов, желчнокаменная болезнь,

неалкогольная жировая болезнь печени. Среди больных ОА с ГУ отмечена достоверно большая распространенность стенокардии напряжения различных функциональных классов, нарушений ритма и проводимости сердца, варикозной болезни, избыточной массы тела и ожирения различных степеней тяжести, преддиабета и сахарного диабета 2-го типа. Для пациентов с подагрой была характерна достоверно большая частота распространенности мочекаменной болезни, изменений почек по данным ультразвукового исследования и хронической болезни почек различной степени тяжести.

Поскольку среди пациентов с РА и сопутствующей ГУ и пациентов с ОА и сопутствующей ГУ наблюдалась достаточно высокая распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы (АГ, стенокардия напряжения, хроническая сердечная недостаточность и др.), в соответствии с критериями ESC и РКО им было показано проведение УСТ [21, 22]. В группе РА с ГУ УСТ проводили у 30,95 % ($n = 134$) пациентов при среднем уровне МК $518,99 \pm 92,26$ мкмоль/л и у 36,06 % ($n = 128$) больных ОА с ГУ при среднем уровне МК $524,63 \pm 86,63$ мкмоль/л. В качестве препарата для УСТ в обеих группах преимущественно использовали аллопуринол (в средней дозе $100,37 \pm 48,47$ мг для пациентов первой группы и $102,38 \pm 41,64$ мг для пациентов второй группы). Целевым значением МК считали уровень менее 360 мкмоль/л. Нежелательные явления при данной терапии отсутствовали. Следует отметить, что динамику уровня МК возможно было оценить у 107 пациентов первой группы и у 48 пациентов второй группы, что связано с низкой приверженностью к лечению, а также с неявкой части пациентов на контрольные осмотры (что чаще встречалось среди пациентов с ОА). Из 107 пациентов, получавших УСТ в группе РА

Таблица 1 / Table 1

Демографическая характеристика пациентов исследуемых групп, $n = 2513$
Demographic characteristics of the patients in the groups under study, $n = 2513$

Характеристика	Группа			Достоверность, p
	первая	вторая	третья	
Женщины, n (%)	305 (70,44)	162 (45,63)	285 (17)	0,01 (1–3, 2–3)
Мужчины, n (%)	128 (29,56)	193 (54,37)	1440 (83)	0,01 (1–3, 2–3)
Средний возраст, лет	$63,28 \pm 11,84$	$60,99 \pm 10,45$	$57,1 \pm 7,9$	0,05 (1–3, 2–3)
Время наблюдения за пациентами, лет	$3,17 \pm 3,25$	$3,53 \pm 3,52$	$4,85 \pm 3,36$	0,05 (1–2)

Примечание. Здесь и далее первая группа — пациенты с ревматоидным артритом и сопутствующей гиперурикемией; вторая группа — пациенты с остеоартритом и сопутствующей гиперурикемией; третья группа — пациенты с подагрой.

с ГУ, целевой уровень МК, со средним значением $304,76 \pm 40,76$ мкмоль/л, был достигнут у 34,58 % ($n = 37$) [у 65,42 % ($n = 70$)] пациентов целевое значение не было достигнуто, средний уровень МК составил $445,79 \pm 63,26$ мкмоль/л. Из 48 пациентов, получавших УСТ в группе ОА с ГУ, целевой уровень МК, со средним значением $291,28 \pm 64,23$ мкмоль/л, был достигнут у 52,08 % ($n = 25$) [у 47,98 % ($n = 23$)] пациентов целевое значение не было достигнуто, средний уровень МК составил $411,87 \pm 33,35$ мкмоль/л. У каждого третьего больного РА с ГУ и у каждого второго больного ОА с ГУ в среднем уровень МК был достаточно низкий, что в ряде случаев могло стать поводом для снижения дозы уратснижающего препарата. Среди причин недостижения целевых уровней МК следует отметить нарушение режима приема препаратов, нежелание следовать рекомендациям по модификации образа жизни и диетическим рекомендациям, повышенную массу тела и ожирение, а также недостаточную коррекцию коморбидных метаболических состояний (дислипидемия, преддиабет и сахарный диабет 2-го типа).

Терапия, назначенная пациентам исследуемых групп для коррекции коморбидных состояний, представлена в табл. 4. При анализе препаратов, влияющих на обмен МК, получены следующие достоверные данные: препараты ацетилсалициловой кислоты чаще принимали больные РА с ГУ; блокаторы кальциевых каналов и лозартан — пациенты с подагрой; диуретики (в особенности индапамид и гидрохлортиазид), статины — больные ОА с ГУ. Обращает внимание, что диуретики и препараты ацетилсалициловой кислоты принимали приблизительно равное количество пациентов в первой и во второй группах. Так, среди больных ОА с ГУ диуретики применяли 40,56 % ($n = 144$) пациентов (в том числе индапамид — 18,31 % и гидрохлортиазид — 14,93 %), а среди больных РА с ГУ — 39,95 % ($n = 173$) пациентов (в том числе индапамид — 15,47 % и гидрохлортиазид — 10,85 %); препараты ацетилсалициловой кислоты использовали 24,51 % ($n = 87$) пациентов второй группы и 25,87 % ($n = 112$) пациентов первой группы. Полученные данные имеют большое значение для подбора и коррекции комплексной терапии у пациентов с ГУ и коморбидными заболеваниями (отмена препаратов ацетилсалициловой кислоты и диуретиков при отсутствии жизненных показаний к приему данных групп препаратов, а в качестве антигипертензивной терапии применение лозартана и блокаторов кальциевых каналов).

Таблица 2 / Table 2

Лабораторные показатели пациентов исследуемых групп, $n = 2513$
Laboratory characteristics of the patients in the groups under study, $n = 2513$

Группы и показатели	СОЭ, мм/ч	СРБ, мг/л	Креатинин, мкмоль/л	МК, мкмоль/л	ХС, ммоль/л	СКФ, мл/мин	СПБ, г/сут
Нормальные значения	1–15	0–10	44–115	280–360/420	3,0–5,5	80–120	0–0,5
Первая группа	$28,8 \pm 14,4$	$22,7 \pm 24,8$	$90,5 \pm 23,9$	$498,6 \pm 93,2$	$5,5 \pm 1,3$	$74,9 \pm 32,6$	$0,25 \pm 0,4$
Повышение, n (%)	$364 (84,06)^*$	$259 (59,81)^*$	$47 (10,85)^*$	$433 (100)^*$	$202 (46,65)^*$	–	$82 (18,94)$
Вторая группа	$17,8 \pm 9,3$	$9,3 \pm 8,9$	$87,9 \pm 24,6$	$501,5 \pm 90,0$	$5,9 \pm 1,2$	$87,9 \pm 34,5$	$0,25 \pm 0,5$
Повышение, n (%)	$211 (59,44)^*$	$78 (21,97)^*$	$26 (7,32)^*$	$355 (100)^*$	$215 (60,56)^*$	–	$54 (15,21)$
Третья группа	$25,4 \pm 15,1$	$23,2 \pm 28,2$	$98,2 \pm 38,9$	$529,6 \pm 128,4$	$5,5 \pm 1,8$	$92,9 \pm 35,5$	$0,3 \pm 0,4$
Повышение, n (%)	$1203 (71,8)^*$	$874 (52,4)^*$	$316 (18,32)^*$	$1544 (92,2)^*$	$737 (44,4)^*$	–	$363 (21,67)$

Примечание. СОЭ — скорость оседания эритроцитов; СРБ — С-реактивный белок; МК — мочевая кислота; ХС — общий холестерин; СКФ — скорость клубочковой фильтрации по клиренсу креатинина, СПБ — суточная потеря белка (в первой группе была определена у 142 пациентов, во второй группе — у 96, в третьей группе — у всех пациентов). * Достоверность различий $p = 0,01$.

Таблица 3 / Table 3

Сравнение частоты коморбидных состояний у пациентов исследуемых групп, $n = 2513$ Comparison of the frequency of comorbid conditions in the patients of the groups under study, $n = 2513$

Патология	Группа		
	первая, n (%)	вторая, n (%)	третья, n (%)
Артериальная гипертензия	365 (84,29)	300 (84,51)	1461 (84,7)
Стенокардия напряжения I-IV функциональных классов	75 (17,32)*	76 (21,41)*	215 (12,46)*
Нарушения ритма и проводимости сердца	233 (53,81)*	209 (58,87)*	215 (12,46)*
ОИМ в анамнезе	33 (7,62)*	11 (3,09)*	123 (7,13)*
ХСН I-IV функциональных классов	108 (24,94)*	67 (18,87)*	278 (16,12)*
ТЭЛА в анамнезе	6 (1,39)	4 (1,13)	11 (0,64)
Тромбозы глубоких вен	10 (2,31)	7 (1,97)	20 (1,16)
Варикозная болезнь	109 (25,17)	97 (27,32)*	223 (12,93)*
ТИА в анамнезе	6 (1,38)	3 (0,85)	17 (0,99)
ОНМК в анамнезе	28 (6,47)	14 (3,94)	102 (5,91)
Избыточная масса тела, ожирение I-III степеней	237 (54,73)*	333 (90,8)*	490 (28,41)*
Преддиабет	76 (17,55)*	80 (22,53)*	147 (8,52)*
Сахарный диабет 2-го типа	115 (26,56)*	115 (32,39)*	382 (22,14)*
Мочекаменная болезнь	75 (17,32)*	57 (16,06)*	655 (37,97)*
Изменения почек по данным ультразвукового исследования	126 (29,09)*	78 (21,97)*	679 (40,54)*
ХБП I-V стадий	212 (48,96)*	21 (5,91)*	1223 (70,9)*
Желчнокаменная болезнь	97 (22,4)*	71 (20)*	199 (11,54)*
НАБЖП	132 (30,48)*	104 (29,29)*	189 (10,96)*

Примечание. ОИМ — острый инфаркт миокарда; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ХБП — хроническая болезнь почек; НАБЖП — неалкогольная жировая болезнь печени. Изменения почек по данным ультразвукового исследования: патологическое изменение размеров, кисты, калкиопиелозктазия, гидронефроз, удвоение и др. * Достоверность различий $p = 0,01$.

Обсуждение

Экспериментальные исследования показали, что МК является функционально активной молекулой, которая может способствовать развитию ССЗ, проатерогенным процессам, воспалению, эндотелиальной дисфункции и окислительному стрессу. Активные формы кислорода, продуцируемые после активации ксантинооксидазы, признаны одной из основных причин, вызывающих эндотелиальную дисфункцию и сосудистое воспаление [23]. Появляется все больше доказательств, что МК сыворотки может играть важную роль в развитии ССЗ в общей популяции. Согласно эпидемиологическим исследованиям повышение концентрации МК связано с развитием АГ [9]. Более того, в литературе представлены данные, что повышенные концентрации МК могут быть предиктором забо-

леваний периферических артерий, ишемической болезни сердца [11], острого инфаркта миокарда [12], сердечной недостаточности [13], острого нарушения мозгового кровообращения [14], сердечно-сосудистой и общей смертности [15]. Повышение уровня МК приводит к развитию как системной, так и клубочковой гипертензии в сочетании с повышенным сопротивлением и снижением кровотока в сосудах почек. Получены данные, свидетельствующие о том, что устойчивая ГУ является фактором риска фиброза почек при прогрессирующей хронической болезни почек, а также почечной недостаточности [24]. В эксперименте ГУ индуцировала АГ, гломерулярную гипертрофию/гипертензию, афферентный артериолярный склероз и макрофагальную инфильтрацию в нормальной почке крысы, на основании чего был сделан вывод, что МК мож-

Таблица 4 / Table 4

Лечение коморбидных состояний у пациентов исследуемых групп, $n = 2513$
 Treatment of comorbid conditions in the patients of the study groups, $n = 2513$

Группа препаратов	Группа			Лекарственное средство	Группа		
	первая, n (%)	вторая, n (%)	третья, n (%)		первая, n (%)	вторая, n (%)	третья, n (%)
Антиагреганты	201 (46,42)	182 (51,27)	894 (51,83)	Ацетилсалициловая кислота	112 (25,87)*	87 (24,51)	326 (18,9)*
Антикоагулянты	25 (5,77)	17 (4,79)	108 (6,26)	–	–	–	–
Бета-адреноблокаторы	174 (40,18)	147 (41,41)	745 (43,19)	–	–	–	–
Блокаторы кальциевых каналов	120 (21,71)*	96 (27,04)*	642 (37,22)*	–	–	–	–
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента	178 (41,11)	148 (41,69)	825 (47,83)	–	–	–	–
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	97 (22,4)*	101 (28,45)*	649 (37,62)*	Лозартан	69 (15,94)*	70 (19,72)*	554 (32,12)*
Антагонисты имидазолиновых рецепторов	27 (6,24)	17 (4,79)*	169 (9,8)*	–	–	–	–
Нитраты и нитратоподобные средства	17 (3,93)	19 (5,35)	57 (3,3)	–	–	–	–
Диуретики	173 (39,95)*	144 (40,56)*	426 (24,7)*	Индапамид	67 (15,47)*	65 (18,31)*	113 (6,55)*
				Гидрохлортиазид	47 (10,85)*	53 (14,93)*	55 (3,19)*
Другие кардиотропные препараты	24 (5,54)*	9 (2,54)	48 (2,78)*	–	–	–	–
Статины	31 (7,16)	37 (10,42)*	101 (5,86)*	–	–	–	–
Пероральные сахароснижающие препараты	27 (6,24)*	27 (7,61)	184 (10,67)*	Метформин	41 (9,47)	45 (12,68)	149 (8,64)

Примечание. * Достоверность различий $p = 0,01$.

но рассматривать не просто как маркер, а как причину заболевания почек. Проведены исследования, демонстрирующие, что ГУ сопровождается повышением продукции фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкина-6, интерлейкина-8, микроРНК-155, локальной экспрессией моноцитарного хемотаксического белка 1 в почках и циклооксигеназы 2-го типа в кровеносных сосудах [25]. Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа и метаболическим синдромом [10]. По данным нашего исследования, в группе пациентов с подагрой были чаще повышены показатели креатинина, наблюдались наиболее высокие средние уровни СРБ, креатинина, МК, что может быть связано с высоким уровнем воспалительной активности во время

острого подагрического артрита, более длительным и стойким течением ГУ, а также более частым поражением почек при данной патологии. В группе больных РА с ГУ чаще отмечались повышенные показатели СОЭ и СРБ, наиболее высокий средний показатель СОЭ, что может быть обусловлено хроническим воспалительным процессом при данной патологии. В группе больных ОА с ГУ был чаще повышен уровень общего холестерина при его наиболее высоком среднем уровне, что может говорить о выраженных метаболических нарушениях при сочетании данных патологий.

Опубликованы результаты исследований, посвященных бессимптомной ГУ у пациентов с РЗ. С. Petsch et al. [26] по данным двухэнергетической компьютерной томографии кистей и стоп у каждого третьего больного серонегативным

РА с ГУ выявили отложения кристаллов моноурата натрия. Согласно данным S. Krasnokutsky et al. [27], у пациентов с ОА коленного сустава повышенный уровень МК имел прогностически неблагоприятное значение в отношении сужения суставной щели и служил биомаркером прогрессирования ОА. По данным наблюдательного исследования трех групп пациентов с подагрой, ОА и РА, подагра ассоциировалась с 3,1-кратным риском возникновения первичных сердечно-сосудистых событий. У пациентов с РЗ, не страдающих подагрой, в отличие от пациентов с подагрой, увеличение содержания МК в сыворотке крови было связано с повышенным риском ССЗ. Подагра и высокий уровень МК являлись более сильным предиктором первых сердечно-сосудистых событий, чем некоторые традиционные факторы риска ССЗ или факторы воспаления [28].

По данным анализа регистра подагры Санкт-Петербурга, у подавляющего большинства пациентов с подагрическим артритом увеличено содержание МК и повышена частота встречаемости сердечно-сосудистых и почечных коморбидных состояний по сравнению с популяционной, что косвенно подтверждает самостоятельную роль ГУ как фактора сердечно-сосудистого и почечного риска [2]. В данном исследовании у пациентов с подагрой была выявлена достоверно большая частота распространенности мочекаменной болезни, изменений почек по данным ультразвукового исследования и хронической болезни почек различной степени тяжести. Это подтверждает выраженное поражение почек при данной патологии в сравнении не только с общей популяцией, но и с популяциями больных РА с сопутствующей ГУ и больных ОА с сопутствующей ГУ. У пациентов с сочетанием РА и ГУ достоверно чаще отмечались коморбидные состояния в виде острого инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности различных функциональных классов, желчнокаменной болезни, неалкогольной жировой болезни печени. Полученные данные подтверждают повышенный риск развития ССЗ у пациентов с РА и повышенные риски тромбообразования из-за влияния системного воспаления [29]. Повышенная распространенность желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени может быть обусловлена применением базисных противовоспалительных препаратов, способных негативно влиять на печень и другие отделы желудочно-кишечного тракта. Была выявлена достоверно большая распространенность стенокардии напряжения

различных функциональных классов, нарушения ритма и проводимости сердца, варикозной болезни, избыточной массы тела и ожирения различных степеней тяжести, преддиабета и сахарного диабета 2-го типа среди больных ОА с ГУ. Стоит обратить внимание, что ГУ при ОА была ассоциирована с заболеваниями, связанными с нарушением углеводного и липидного обмена. Так, по данным более раннего исследования, у больных подагрой и у пациентов с бессимптомной ГУ достоверно чаще встречались заболевания, ассоциированные с метаболическим синдромом, по сравнению с контрольной группой [3]. Более того, у пациентов данной группы были наиболее распространены проявления ишемической болезни сердца, вероятно вызванные атеросклерозом коронарных артерий вследствие нарушений липидного обмена.

Если в случае диагностированной подагры инициация УСТ является прямым методом лечения заболевания [16–18], то в отношении бессимптомной ГУ среди мирового научного сообщества не сформировалось единого мнения. По данным Японских национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой и ГУ, при бессимптомной ГУ не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) следует рассматривать медикаментозную терапию, несмотря на улучшение образа жизни. Кроме того, следует рассмотреть возможность медикаментозной терапии, когда уровень МК в сыворотке крови достигает 8 мг/дл и более (475 мкмоль/л), если у пациента есть сопутствующие заболевания: мочекаменная болезнь, хроническая болезнь почек, АГ, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром и т. д. [19]. По данным Португальских национальных рекомендаций по ведению пациентов с подагрой и ГУ, при уровне сывороточной МК не менее 9 мг/дл (535 мкмоль/л) фармакологическое лечение следует рассматривать после индивидуальной оценки соотношения риска и пользы, в частности при профилактике подагры [20]. В 2020 г. РКО утверждены клинические рекомендации по АГ, согласно которым МК является фактором сердечно-сосудистого риска и необходимо определять ее уровень всем пациентам, страдающим АГ [30]. Более того, в отношении пациентов с бессимптомной ГУ и высоким сердечно-сосудистым риском РКО и ESC принят консенсус, в соответствии с которым рекомендовано проведение УСТ пациентам данной группы [21, 22]. По результатам нашего исследования, УСТ в группе РА с ГУ была инициирована у 30,95 % пациентов и у 36,06 % больных ОА с ГУ. Преимущественно

использовали аллопуринол. Сообщения о нежелательных явлениях данной терапии отсутствовали. Продолжается проспективное наблюдение за данной группой пациентов.

Стоит отметить, что у пациентов с РА существуют факторы риска ГУ. Прием базисных противовоспалительных препаратов и генно-инженерных биологических препаратов может способствовать образованию МК. В одном из наблюдательных исследований было доказано влияние трехмесячного лечения РЗ ингибиторами ФНО-альфа на повышение сывороточного уровня МК. В наблюдаемой нами когорте пациентов с РА генно-инженерные биологические препараты получали 9 пациентов. На фоне данной терапии у 66,6 % ($n = 6$) пациентов повысился уровень МК, причем у 44,4 % ($n = 4$) ГУ до этого не выявлялась, напротив, у 33,3 % ($n = 3$) пациентов уровень МК снизился.

Выводы

При ревматоидном артрите и остеоартрите гиперурикемия является частым сопутствующим состоянием Их сочетание приводит к повышению риска и частоты сердечно-сосудистой, метаболической и гастроэнтерологической коморбидности.

При сочетании ревматических заболеваний (как ревматоидного артрита, так и остеоартрита) с гиперурикемией, в сравнении с группой пациентов с подагрой, достоверно чаще встречаются сопутствующие заболевания в виде стенокардии напряжения различных функциональных классов, нарушений ритма и проводимости сердца, хронической сердечной недостаточности различных функциональных классов, избыточной массы тела и ожирения, преддиабета, сахарного диабета 2-го типа, желчнокаменной болезни и неалкогольной жировой болезни печени. Подагра достоверно чаще ассоциируется с поражением почек в виде мочекаменной болезни и хронической болезни почек различной степени тяжести. При сочетании ревматоидного артрита с гиперурикемией, в сравнении с группой больных подагрой, достоверно выше распространенность перенесенного острого инфаркта миокарда, а при сочетании остеоартрита с гиперурикемией — варикозной болезни.

Уратснижающая терапия у пациентов с ревматическими заболеваниями и бессимптомной гиперурикемией с высоким сердечно-сосудистым риском позволяла достичь целевых уровней мочевой кислоты у 34,58 % больных ревматоидным артритом и у 52,08 % больных

остеоартритом. В комплексной терапии гиперурикемии помимо медикаментозного лечения большое значение имеют следование рекомендациям по модификации образа жизни, нормализации массы тела, соблюдение низкопуриновой диеты, коррекция метаболических нарушений и повышение комплаентности.

Литература

1. Болезни суставов: руководство для врачей / под ред. В.И. Мазурова. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 397 с. (Серия «Руководство для врачей»). [Bolezni sustavov: rukovodstvo dlya vrachey. Ed. by V.I. Mazurov. Saint Petersburg: SpecLit; 2008. 397 p. (Seriya "Rukovodstvo dlya vrachey"). (In Russ.)]
2. Мазуров В.И., Петрова М.С., Гайдукова И.З., и др. Коморбидность при подагрическом артрите по данным Санкт-Петербургского городского регистра подагры 2016–2018 гг. // Терапия. – 2019. – Т. 5. – № 6. – С. 27–34. [Mazurov VI, Petrova MS, Gaydukova IZ, et al. Features of gouty arthritis according to the St. Petersburg city register of gout (2016-2018 years). *Therapy*. 2019;5(6):27-34. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.6.27-34>.]
3. Петрова М.С., Шемеровская Т.Г., Мазуров В.И. Актуальные проблемы лечения подагры // Вестник Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования. – 2011. – Т. 3. – № 1. – С. 75–79. [Petrova MS, Shemerovskaya TG, Mazurov VI. Actual problems of gout treatment. *Vestnik Severo-Zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I.I. Mechnikova*. 2011;3(1):75-79. (In Russ.)]
4. Галушко Е.А., Насонов Е.А. Распространенность ревматических заболеваний в России // Альманах клинической медицины. – 2018. – Т. 46. – № 1. – С. 32–39. [Galushko EA, Nasonov EL. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. *Almanac of Clinical Medicine*. 2018;46(1):32-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39>.]
5. Yang WX, Ma Y, Hou YL, et al. Prevalence of hyperuricemia and its correlation with serum lipids and blood glucose in physical examination population in 2015-2018: A retrospective study. *Clin Lab*. 2019;65(8):10.7754/Clin.Lab.2019.190338. <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.190338>.
6. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary prevalence of gout and hyperuricemia in the united states and decadal trends: the national health and nutrition examination survey, 2007-2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(6):991-999. <https://doi.org/10.1002/art.40807>.
7. Hakoda M. Recent trends in hyperuricemia and gout in Japan. *Japan Med Assoc J*. 2012;55(4):319-323.
8. Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2014. – Т. 10. – № 2. – С. 153–159. [Shal-

- nova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-159. (In Russ.)
9. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2014;9(12):e114259. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0114259>.
 10. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: A systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>.
 11. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(2):170-180. <https://doi.org/10.1002/acr.20065>.
 12. Holme I, Aastveit AH, Hammar N, et al. Uric acid and risk of myocardial infarction, stroke and congestive heart failure in 417734 men and women in the APOlipoprotein Mortality Risk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2009;266(6):558-570. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x>.
 13. Huang H, Huang B, Li Y, et al. Uric acid and risk of heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(1):15-24. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft132>.
 14. Kim SY, Guevara JP, Kim KM, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum*. 2009;61(7):885-892. <https://doi.org/10.1002/art.24612>.
 15. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647-658. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hct083>.
 16. Fitzgerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res*. 2020;72(6):744-760. <https://doi.org/10.1002/acr.24180>.
 17. Российские клинические рекомендации. Ревматология / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. – 464 с. [Rossiyskie klinicheskie rekomendatsii. Revmatologiya. Ed. by E.L. Nasonov. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 464 p. (In Russ.)]
 18. Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209707>.
 19. Yamanaka H; Japanese Society of Gout and Nucleic Acid Metabolism. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout. 2nd ed. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2011;30(12):1018-1029. <https://doi.org/10.1080/15257770.2011.596496>.
 20. Araújo F, Cordeiro I, Teixeira F, et al. Portuguese recommendations for the diagnosis and management of gout. *Acta Reumatol Port*. 2014;39(2):158-171.
 21. Borghi C, Tykarski A, Widecka K, et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Cardiol J*. 2018;25(5):545-563. <https://doi.org/10.5603/CJ.2018.0116>.
 22. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 4. – С. 8–21. [Chazova IE, Zhernakova JuV, Kisliak OA, et al. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. *Systemic Hypertension*. 2019;16(4):8-21. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.4.190686>.
 23. Perez-Ruiz F, Becker MA. Inflammation: A possible mechanism for a causative role of hyperuricemia/gout in cardiovascular disease. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(Suppl. 2):9-14. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1087980>.
 24. 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):1183-1190. <https://doi.org/10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5>.
 25. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Pérez E, et al. Levels of cytokines and micrnas in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: A bench-to bedside approach. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2018;70(12):1814-1821. <https://doi.org/10.1002/acr.23549>.
 26. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;45(6):663-668. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.11.014>.
 27. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al. Serum urate levels predict joint space narrowing in non-gout patients with medial knee osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017;69(6):1213-1220. <https://doi.org/10.1002/art.40069>.
 28. Meek IL, Vonkeman HE, van de Laar MA. Hyperuricaemia: A marker of increased cardiovascular risk in rheumatic patients: Analysis of the ACT-CVD cohort. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014;15:174. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-174>.
 29. Lévy L, Fautrel B, Barnetche T, Schaeffer T. Incidence and risk of fatal myocardial infarction and stroke events in rheumatoid arthritis patients. A systematic review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2008;26(4):673-679.
 30. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Системные гипертензии. – 2019. – Т. 16. – № 1. – С. 6–31. [Chazova IE, Zhernakova YuV, on behalf of the experts. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2019;16(1):6-31. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179>.

◆ Адрес автора для переписки (Information about the author)

Роман Андреевич Башкинов / Roman A. Bashkinov

Тел. / Tel.: +79818388266

<https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>

SPIN-код / SPIN-code: 5169-5066

E-mail: bashkinov-roman@mail.ru