

Особенности течения подагры в пожилом возрасте

В.В. ЦУРКО¹, М.Е. ЕЛИСЕЕВА², П.А. ВОРОБЬЕВ¹

¹Кафедра гематологии и гериатрии ФГПОВ ГБУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ²ГБУ «Пансионат для ветеранов труда №1», Москва

The specific features of gout in the elderly

V.V. TSURKO¹, M.E. ELISEEVA², P.A. VOROBYEV¹

¹Department of Hematology and Geriatrics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia; ²Labor Veterans' Boarding House One

Резюме

Цель исследования. Определить особенность подагры в ее дебюте в пожилом возрасте.

Материалы и методы. В исследование включили 100 больных с первичной подагрой (74 мужчин и 26 женщин) на основании критериев S. Wallace и соавт. [9]. Больных разделили на 2 группы: 1-я — 51 больной старше 60 лет, 2-я группу — 49 больных моложе 60 лет. Средний возраст дебюта подагры в 1-группе составил 66,1±4,8 года, во 2-й — 41,6±10,0 года. Проведен сравнительный ретроспективный анализ частоты выявления локализации дебютного артрита, характера течения артрита, количества тофусных форм, приема диуретиков, малых доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), сопутствующих патологических состояний: артериальной гипертонии, сахарного диабета 2-го типа, ожирения, хронической почечной недостаточности, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, перенесенного инфаркта миокарда.

Результаты. Длительность заболевания в обеих группах составила в среднем 8 лет. Артрит I плюснефалангового сустава в дебюте болезни в 1-й и во 2-й группе диагностирован в 77 и 61% случаев соответственно. Хронический артрит в 1-й группе диагностирован у 19 (37%) пациентов, во 2-й — у 19 (39%). Тофусы при обследовании выявлены в 1-й группе в 21%, во 2-й — в 37% случаев. Прием диуретиков зарегистрирован у 25 (49%) больных 1-й группы и у 17 (35%) 2-й группы. Низкие дозы АСК в 1-й группе больные принимали чаще, чем во 2-й, — 19 (37%) и 7 (14%) соответственно ($p=0,013$). Артериальная гипертония выявлена у 23 (45%) обследованных 1-й группы и у 17 (40%) во 2-й. Число больных с ожирением сопоставимо в обеих группах: 41 и 43%, как и с сахарным диабетом 2-го типа — 15 и 10% соответственно. Достоверные различия в сравниваемых группах получены по частоте развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности.

Заключение. Возраст больных в дебюте подагры не определяет существенных различий клинических особенностей при сопоставимой длительности ее течения у молодых и пожилых пациентов. Основные клинические особенности подагры свойственны пожилым так же, как и более молодым пациентам. Сердечно-сосудистые заболевания чаще отмечаются в дебюте подагры в пожилом возрасте.

Ключевые слова: подагра, пожилой возраст, артериальная гипертония, острый инфаркт миокарда, хроническая почечная недостаточность.

Aim. To determine the specific feature of gout at its onset in the elderly.

Subjects and methods. The investigation included 100 patients (74 men and 26 women) with primary gout on the basis of the criteria proposed by S. Wallace et al. (1977). The patients were divided into 2 groups: 1) 51 patients aged over 60 years; 2) 49 patients aged less than 60 years. In Groups 1 and 2, the mean age at gout onset was 66.1±4.8 and 41.6±10.0 years, respectively. A comparative retrospective analysis was made to analyze the detection rate for the site of onset gout, the pattern of arthritis, the number of tophus forms, the use of diuretics, small-dose acetylsalicylic acid (ASA), comorbidities, such as hypertension, type 2 diabetes mellitus (T2DM), obesity, chronic renal failure, coronary heart disease, chronic heart failure, and prior myocardial infarction.

Results. The disease duration in both groups averaged 8 years. In Groups 1 and 2, first metatarsophalangeal joint arthritis was diagnosed at its onset in 77 and 61%, respectively. In these groups, chronic arthritis was also diagnosed in 19 (37%) and 19 (39%). Examinations revealed tophi in 21 and 37% of cases in Groups 1 and 2, respectively. The administration of diuretics was recorded in 25 (49%) and 17 (35%) patients in these groups. Group 1 patients took low-dose ASA more frequently than Group 2 ones (19 (37%) and 7 (14%) patients, respectively; $p=0,013$). Hypertension was identified in 23 (45%) examinees in Group 1 and 17 (40%) ones in Group 2. Both groups were matched for the number of patients with obesity (41 and 43%) and for that of patients with T2DM (15 and 10%, respectively). There were significant differences between the compared groups in the incidence of coronary heart disease, myocardial infarction, and chronic heart disease.

Conclusion. The patients' age of gout onset does not affect substantial differences in the clinical features of gout with its comparable duration in the young and elderly patients. The main clinical features of gout are unique to both young and elderly patients. Cardiovascular diseases are more common at gout onset in the elderly.

Key words: gout, elderly age, hypertension, acute myocardial infarction, chronic renal failure.

АГ — артериальная гипертония
АСК — ацетилсалициловая кислота
ГБ — гипертоническая болезнь
ГУ — гиперурикемия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ИМ — инфаркт миокарда
МК — мочевая кислота

МС — метаболический синдром
СД-2 — сахарный диабет 2-го типа
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ФР — фактор риска
ХПН — хроническая почечная недостаточность
ХСН — хроническая сердечная недостаточность

Подагра — системное тофусное заболевание с отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и их воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. По данным популяционных исследований, человечество вступило в 3-е тысячелетие со значительным грузом ревматических заболеваний, и их распространенность имеет тенденцию к росту [2]. Одним из таких заболеваний является подагра.

Научный опыт позволяет рассматривать подагру в контексте актуальной патологии современного общества, несмотря на ее многолетнюю историю и яркую клиническую картину. К традиционным факторам риска (ФР), таким как мужской пол, употребление красного мяса и алкоголя, добавились увеличение продолжительности жизни, компоненты метаболического синдрома (МС), использование диуретиков, прежде всего петлевых, низких доз ацетилсалициловой кислоты (АСК), циклоспорина, наличие хронических заболеваний почек. А. Лук и Р. Симкин [3] отмечают, что подагра стала «демократичнее», поражая представителей различных социально-экономических групп. Общеизвестные особенности ее патогенеза меняются в современных реалиях: наряду с доказанным ростом распространенности отмечаются некоторые возрастные особенности подагры. К ним относятся явные половые отличия, большая клиническая значимость чрезмерного приема алкоголя, частая ассоциация с почечной недостаточностью и преобладание гипоекскреции по сравнению с гиперпродукцией мочевой кислоты (МК), частые тофусные формы [4], множественный характер артрита [5], возможные продромальные явления [6], локализация тофусов в области узелков Гебердена [7]. Кроме того, у пациентов пожилого возраста часто необходима дифференциальная диагностика с септическим артритом, что может потребовать экстренной госпитализации в хирургический стационар до верификации диагноза [8].

Необходимо отметить, что научных работ по исследованию особенностей течения подагры в различных возрастных категориях немного, а их данные расплывчаты и противоречивы.

Цель данного исследования — определить особенность подагры в ее дебюте в пожилом возрасте.

Материалы и методы

В исследование включили 100 больных с первичной подагрой (74 мужчин и 26 женщин) в возрасте 34–79 лет, обратившихся в ГКБ №7 на кафедру гематологии и гериатрии ФППОВ с ноября 2009 г. по октябрь 2012 г., жители Москвы и Московской области. Параметры включения — диагноз подагры на основании классификационных критериев S. Wallace и соавт. [9] и возраст старше 18 лет. Средний возраст всех больных составил 61,3±13,7 года, средний возраст в дебюте подагры — 52,9±14,3 года, медиана длительности болезни — 8,0 [4,7; 10,9] года.

Больных разделили на 2 группы в зависимости от возраста в дебюте подагры: старше 60 лет и моложе 60 лет. В 1-ю группу во-

шел 51 больной (39 мужчин и 12 женщин), во 2-ю — 49 (35 мужчин и 14 женщин). Средний возраст больных 1-й группы составил 73,5±7,8 года, 2-й — 51,7±10,4 года ($p<0,0001$). Средний возраст в дебюте подагры в 1-й группе был 66,1±4,8 года, во 2-й — 41,6±10,0 ($p<0,0001$). Уровень МК в сыворотке крови в обеих группах был сопоставим: в 1-й группе 485±191 мкмоль/л, во 2-й 482±182 мкмоль/л.

Все больные анкетированы по таким параметрам, как прием диуретиков (независимо от препарата и дозы), малых доз АСК, наличие артериальной гипертонии (АГ), сахарного диабета 2-го типа (СД-2), ожирения, хронической почечной недостаточности (ХПН), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

С помощью анкетирования определяли суставы, вовлекаемые при первом приступе подагры. Всем пациентам выполнены клинический анализ крови, мочи, суточный анализ мочи, вычислена скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле (СКФ, мл/мин = минутный диурез, мл/мин · креатинин в моче, мкмоль/л · 1000/креатинин в сыворотке крови, мкмоль/л).

При клиническом обследовании определяли количество пораженных суставов и тофусов.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0 («StatSoft. Inc.», США). Результаты представлены в виде средних и средних квадратических отклонений ($M\pm SD$) для количественных признаков, имеющих нормальное распределение, в остальных случаях — в виде медианы и квартильного интервала (Me [Q1; Q3]). Для сравнения двух независимых групп использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, качественные показатели в группах сравнивали путем анализа таблиц сопряженности методом χ^2 с использованием двустороннего критерия Фишера.

Результаты и обсуждение

Длительность заболевания в 1-й группе составляла 8,0 [5,0; 10,0] лет, во 2-й группе — 8,0 [4,4; 14,0] лет ($p=0,31$).

Не выявлено достоверных различий по распространенности большинства исследованных параметров в группах. Так, дебютным в обеих группах был традиционный для данной патологии I плюснефаланговый сустав: в 1-й группе у 39 (77%) пациентов, во 2-й у 30 (61%). Количество тофусных форм при обследовании в обеих группах существенно не различалось: у 11 (21%) пациентов в 1-й группе и у 18 (37%) во 2-й. Доля хронического подагрического артрита также была сопоставима с дебютом заболевания в возрасте старше 60 лет и до 60 лет: 19 (37%) и 19 (39%). Число принимающих нестероидные противовоспалительные препараты также существенно не различалось: 23 (45%) и 16 (33%) в 1-й и 2-й группах соответственно.

Низкие дозы АСК больные 1-й группы принимали достоверно чаще, чем 2-й — 19 (37%) и 7 (14%) соответственно ($p=0,013$). Кроме того, больные 1-й группы также несколько чаще, чем больные 2-й, принимали мочегонные препараты — 25 (49%) и 17 (35%) соответственно ($p=0,11$).

Ожирение, СД-2, АГ встречались с равной частотой при дебюте в возрасте как моложе, так и старше 60 лет (**см. таблицу**).

Сведения об авторах:

Цурко Владимир Викторович — д.м.н., проф. каф. гематологии и гериатрии; e-mail: vvtsturko@mail.ru

Елисеева Мария Евгеньевна — зав. отд.-нием; e-mail: mariel78e@gmail.com

Контактная информация:

Воробьев Павел Андреевич — д.м.н., проф., зав. каф. гематологии и гериатрии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова; 115446 Москва, Коломенский пр.-д, д. 4; тел.: +7(499)782-3109; e-mail: mtprndm@dol.ru

Клиническая характеристика больных подагрой

Параметр	1-я группа (n=51)	2-я группа (n=49)	p
Прием диуретиков	25 (49)	17 (35)	0,11
Прием НПВП	23 (45)	16 (33)	0,14
Прием АСК	19 (37)	7 (14)	0,0079
АГ	23 (45)	16 (33)	0,14
ИБС	39 (77)	15 (31)	0,00001
ИМ или инсульт в анамнезе	18 (35)	6 (12)	0,0095
ХСН	23 (45)	9 (18)	0,0053
Ожирение	21 (41)	21 (43)	1,0
СД-2	8 (15)	5 (10)	0,55
ХПН	13 (26)	9 (18)	0,47
Дебютный сустав — I плюснефаланговый	39 (77)	30 (61)	0,089
Хронический артрит	19 (37)	19 (39)	1,0
Наличие тофусных форм	11 (21)	18 (37)	0,12

Примечание. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%).

Достоверные различия получены при сравнении частоты у больных ИБС, ХСН и сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт). Так, в 1-й группе ИБС имелась у 39 (77%) пациента из 51, во 2-й — у 15 (31%) из 49 ($p < 0,0001$). Сходные данные получены при сравнении распространенности ХСН: в 1-й группе у 23 (45%), во 2-й у 9 (18%; $p = 0,001$), а также перенесенного ИМ или инсульта: в 1-й группе у 18 (35%) больных, во 2-й у 6 (12%; $p = 0,009$).

Обсуждение

Как отмечено выше, сравнительному анализу особенностей подагры у больных пожилого и молодого возраста посвящено немного работ; в основном это описание отдельных клинических случаев, например, в работе P. Dierré [10].

Наиболее детально изучено влияние возраста на течение подагры в исследовании В.Г. Барсковой и соавт. [11]. Однако в нем не анализировался возраст пациентов в дебюте подагры.

Длительность течения подагры в обеих группах в нашей работе оказалась сопоставимой, что позволило более четко сравнить исследуемые параметры. Одно из наиболее интересных данных нашего исследования — число пациентов, принимающих диуретики, в обеих группах было сопоставимо в дебюте подагры как в пожилом, так и в среднем возрасте.

Известно, что прием диуретиков является независимым ФР развития подагры. Так, по данным М.С. Елисеева и соавт. [12], этот ФР отмечается очень часто даже у молодых больных, особенно у женщин. Наиболее часто принимаемые мочегонные препараты у женщин — петлевые диуретики (фуросемид принимали почти 50% обследованных женщин), при этом у 10 из 29 женщин показаний к их назначению не было: диуретики принимали самостоятельно с целью коррекции фигуры и снижения массы тела. Мужчины чаще принимали тиазидные и тиазидоподобные диуретики.

Клиническое значение гиперурикемического действия диуретиков доказано в исследовании с участием бо-

лее 1000 человек старше 65 лет: средние уровни концентрации МК в сыворотке крови были достоверно выше у регулярно принимавших мочегонные препараты по сравнению с теми, кто препараты данной группы не использовал (0,361 и 0,281 ммоль/л соответственно). К тому же, согласно полученным данным, из 107 больных с ГУ 82% принимали диуретики [13].

Таким образом, определение четких показаний к назначению диуретиков как ФР развития подагры, разъяснительная работа среди пациентов о тяжелых побочных эффектах актуальны в настоящее время [12].

Несмотря на то что прием диуретиков считается одним из основных факторов увеличения заболеваемости подагрой [14], существует и противоположное мнение. Так, H. Janssens и соавт. [15] считают, что ФР развития подагры, на которые необходимо обращать внимание практикующим врачам, скорее являются патологические состояния, для лечения которых применялись мочегонные препараты, — гипертоническая болезнь (ГБ) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Повышение уровня МК, даже не приводящее к развитию подагры, ассоциировано с увеличением риска возникновения и прогрессирования ГБ [16, 17]. Причем наличие ГБ у больных подагрой оказалось достоверно выше в пожилом возрасте, чем в других возрастных категориях [18].

Однако существуют и диаметрально противоположные данные: риск развития гипертриглицеридемии на фоне ГУ более выражен у молодых людей и женщин [19]. В нашем исследовании подтверждена связь подагры с наличием гипертриглицеридемии независимо от возраста в ее дебюте. Поскольку хронологически не изучен порядок возникновения данных заболеваний, мы не можем точно определить, какое из них оказывает большее влияние на развитие другого, но, безусловно, это взаимовлияние.

ИБС, ИМ в анамнезе, ХСН в 2—3 раза чаще встречались у представителей 1-й группы, что соответствует данным, полученным другими авторами [11]. Однако имеются сведения о влиянии ГУ на развитие ССЗ у более молодых пациентов [20—22].

Применение малых доз АСК в качестве антиагреганта достоверно выше в группе пожилых пациентов. Антиагреганты, в частности АСК, являются обязательным компонентом лечения заболеваний, связанных с атеросклерозом, и приводят к снижению функциональной активности почек [23].

МК выступает в роли не только независимого предиктора ИБС и общей смертности пациентов из группы риска развития ССЗ [24], но и маркера преклинического атеросклероза у лиц без ССЗ [25]. Несмотря на обилие данных о частом наличии ИБС у страдающих подагрой, до сих пор остается открытым вопрос об истинной природе этой взаимосвязи: оказывает ли ГУ непосредственное влияние на развитие ИБС или оно косвенно и обусловлено влиянием ГУ на развитие АГ и атеросклероза [26]. С одной стороны, МК провоцирует повреждение эндотелия, адгезию тромбоцитов и развитие атеросклероза, приводя к ССЗ [27], с другой — повышение уровня МК, являющееся антиоксидантом, в литературе рассматривается как защитный механизм, препятствующий перекисному окислению липидов в условиях развития ССЗ [28]. В этом случае ГУ, являющейся следствием наличия ССЗ, можно объяснить большую распространенность у пациентов с дебютом подагры в пожилом возрасте, имеющих сопутствующие заболевания.

Подагрический артрит ассоциирован также с повышенным риском развития ИМ, что не зависит от наличия таких факторов, как МС, прием диуретиков и ССЗ [29]. Так, среди пожилых канадцев отмечен высокий риск развития ИМ у женщин, страдающих подагрой [30].

По данным нашего исследования, ХСН значительно чаще отмечается при дебюте подагры в пожилом возрасте, а ожирение встречалось одинаково часто (49 и 43% соответственно) в обеих группах. Необходимо отметить, что ожирение на протяжении многих столетий ассоциировалось с подагрой, а в настоящее время наряду с СД-2, АГ, гиперлипидемией считается одним из важных факторов, обуславливающих рост заболеваемости данной патологией. В недавно проведенном нами исследовании оказалось, что ожирение как ФР развития подагры наблюдалось одинаково часто независимо от возраста пациентов в ее дебюте [31].

Одинаково часто в наших группах встречался СД-2, как и у авторов [32, 33], но в отличие от данных других исследователей [34—37].

ХПН несколько чаще отмечалась у пациентов с дебютом подагры в возрасте 60 лет (26 и 18% соответственно), однако различия недостоверны.

Поражение почек при подагре часто связано с возрастом, длительностью болезни, сопутствующей патологией и в ряде случаев определяет прогноз ее течения [38—42]. У пожилых функциональная активность почек снижается, на нее оказывают влияние прием АСК как профилактики тромбообразования, АГ, гипергликемия [16, 43—45].

Хроническая подагрическая нефропатия не рассматривается как провоцируемая исключительно ГУ. Постулируется связь хронического поражения почек с наличием заболеваний, ассоциированных с гиперурикемией, прежде всего АГ [46].

Однако в экспериментальной модели ГУ на крысах показана возможность индукции АГ, артериолопатии и повреждения интерстициальной ткани почек механизмами, не связанными с отложением кристаллов МК, а влиянием на синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом, снижением активности нейрональной NO-синтазы в *macula densa* [47]. В данном случае необходимо помнить, что ГУ хотя и является облигатным признаком подагры не всегда приводит к ней. К тому же модель ГУ, воспроизведенная *in vivo*, не привела к развитию подагры. Возможно, при увеличении числа наблюдаемых больных соотношение случаев ХПН у пожилых и молодых изменится и даст нам возможность более достоверно оценить этот параметр.

Необходимо подчеркнуть частое наличие при подагре гипертриглицеридемии, СД-2, ИБС в составе полиморбидного статуса, который усиливает проявление и увеличивает частоту подагрических атак. Согласно данным литературы кардиометаболический фон у больных подагрой увеличивает их риск [48—50].

Наши данные свидетельствуют о приблизительно одинаковой распространенности сочетанной патологии в обеих группах. Однако, если наличие нескольких заболеваний у пациентов 1-й группы можно объяснить возрастом, то сопоставимая частота нескольких форм патологии, не характерных для молодых, во 2-й группе, а именно ожирение, АГ, СД-2, ХПН может говорить именно об их связи с подагрой, как это показано и за рубежом [51].

Заключение

Таким образом, дебютным суставом в обеих группах чаще был I плюснефаланговый, что, безусловно, облегчает диагностику подагры, а основные клинические особенности подагры свойственны пожилым так же, как и более молодым пациентам. Возраст больных в дебюте подагры не определяет существенных различий клинических особенностей при сопоставимой длительности ее течения у молодых и пожилых пациентов. Количество тофусных форм также не различалось при дебюте подагры как в молодом, так и в пожилом возрасте. Тофусы — один из достоверных признаков подагры, их наличие может быть индикатором как ее тяжести, так и отсутствия систематического лечения. Хроническое течение артрита наблюдалось одинаково часто в обеих группах.

Помимо ожидаемого вывода о высокой частоте приема диуретиков, наличия АГ, СД-2, ожирения и ХПН наши данные позволяют предположить влияние этих факторов на течение подагры независимо от возраста пациентов. Конечно, для окончательного ответа на вопрос об особенностях течения подагры в разных возрастных группах необходимы крупные популяционные исследования. В настоящее время подагра остается одним из интереснейших предметов изучения: несмотря на свой солидный возраст, она более чем современна, а сопутствующая ей патология лишь заставляет с большим вниманием относиться к ее профилактике и лечению как в молодом, так и пожилом возрасте.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Насонова В.А., Барскова В.Г.* Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Науч-практ ревматол* 2004; 1: 5—7.
2. *Hootman J.M., Helmick C.G.* Projections of US prevalence of arthritis and associated activity limitations. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 226—229.
3. *Luk A.J., Simkin P.A.* Epidemiology of Hyperuricemia and Gout. *Am J Manag Care* 2005; 11: 435—442.
4. *Geiderman J.M.* An elderly woman with a warm, painful finger. *West J Med* 2000; 172 (1): 51—52.
5. *Fam A.G.* Gout in the elderly. Clinical presentation and treatment. *Drugs Aging* 1998; 13 (3): 229—243.
6. *Атаханова Л.Э., Цурко В.В., Булеева И.М. и др.* Подагра: от этиологии и патогенеза к диагностике и рациональной терапии. *Совр ревматол* 2007; 1: 13—18.
7. *Simkin P.A., Campbell P.M., Larson E.B.* Brief report: Gout in Heberden's nodes. *Arthritis Rheum* 1983; 26: 97—104.
8. *Zhang W., Doherty M., Pascual E. et al.* EULAR evidence based recommendations for gout. Part I: Diagnosis. Report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis* 2006; 65 (10): 1301—1311.
9. *Wallace S.L., Robinson H., Masi A.T. et al.* Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum* 1977; 20: 895—900.
10. *Dieppe P.A.* Investigation and management of gout in the young and elderly. *Ann Rheum Dis* 1991; 50: 263—266.
11. *Барскова В.Г., Кудяева Ф.М., Якунина И.А., Насонова В.А.* Клинические особенности подагры у пожилых. *Клин геронтол* 2006; 2: 11—14.
12. *Елисеев М.С., Чикаленкова Н.А., Денисов И.С., Барскова В.Г.* Факторы риска подагры: половые различия. *Науч-практ ревматол* 2011; 6: 27—30.
13. *Shahinfar S., Simpson R.L., Carides A.D. et al.* Safety of losartan in hypertensive patients with thiazide-induced hyperuricemia. *Kidney Int* 1999; 56: 1879—1885.
14. *Bieber J.D., Terkeltaub R.A.* Gout: on the brink of novel therapeutic options for an ancient disease. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 2400—2414.
15. *Janssens H.J.E.M., van de Lisdonk E.H., Janssen M. et al.* Gout, not induced by diuretics? A case control study from primary care. *Ann Rheum Dis* 2005; 65 (8): 1080—1083.
16. *Zhang W., Sun K., Yang Y. et al.* Plasma Uric Acid and Hypertension in a Chinese Community: Prospective Study and Metaanalysis Clinical Chemistry. *Endocrin Metab* 2009; 55: 2026—2034.
17. *Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W., Curhan G.* Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. *Arch Intern Med* 2005; 165: 742—748.
18. *Chen S.Y., Chen C.L., Shen M.L.* Manifestations of metabolic syndrome associated with male gout in different age strata. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1453—1457.
19. *Grayson P.C., Kim S.Y., La Valley M., Choi H.K.* Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthr Care Res.* 2011; 63 (1): 102—110.
20. *Niskanen L.K., Laaksonen D.E., 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 Intern Med* 2004; 164 (14): 1546—1551.
21. *Nagahama K., Inoue T., Iseki K. et al.* Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004; 27: 835—841.
22. *Freedman D.S., Williamson D.F., Gunter E.W., Byers T.* Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141: 637—644.
23. *Тареева И., Андросова С.* Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки. *Тер арх* 1999; 6: 17—22.
24. *Ioachimescu A.G., Brennan D.M., Hoar B.M. et al.* Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum* 2008; 58 (2): 623—630.
25. *Neogi T., Ellison R.C., Hunt S. et al.* Serum uric acid is associated with carotid plaques: the National Heart, Lung, and Blood Institute Family Heart Study. *J Rheumatol* 2009; 36: 378—384.
26. *Gaffo A.L., Edwards N.L., Saag K.G.* Gout. Hyperuricemia and cardiovascular disease: how strong is the evidence for a causal link? *Arthr Res Ther* 2009; 11: 240.
27. *De Scheerder I.K., van de Kraay A.M., Lamers J.M. et al.* Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 392—395.
28. *Ames B.N., Cathcart R., Schwiers E. et al.* Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. *Proc Nat Acad Sci USA* 1981; 78: 6858—6862.
29. *Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E., Schumacher H.R.* Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2688—2696.
30. *De Vera M.A., Rahman M.M., Bhole V.* The Independent Impact of Gout on the Risk of Acute Myocardial Infarction Among Elderly Women: A Population-Based Study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69 (6): 1162—1164.
31. *Елисеева М.Е., Елисеев М.С., Цурко В.В.* Факторы риска подагры в пожилом и старческом возрасте (предварительные данные) Доктор. Ру. 2011; 7 (66): 42—44.
32. *Mikuls T.R., Farrar J.T., Bilker W.B. et al.* Gout epidemiology: results from the UK General Practice Research Database, 1990—1999. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 267—272.
33. *Choi H.K., De Vera M.A., Krishna E.* Gout and the risk of type 2 diabetes among men with a high cardiovascular risk profile. *Rheumatol* 2008; 47: 1567—1570.
34. *Елисеев М.С., Барскова В.Г.* Особенности подагры, протекающей с сахарным диабетом 2-го типа. *Клин геронтол* 2007; 1: 31—36.
35. *Елисеев М.С., Барскова В.Г.* Метаболический синдром при подагре. *Вестн РАМН* 2008; 6: 29—32.
36. *Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г.* Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. *Совр ревматол* 2007; 1: 31—36.
37. *Hernández-Cuevas C.B., Roque L.H., Huerta-Sil G. et al.* First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *Clin Rheumatol* 2009; 5 (2): 65—67.
38. *Tarng D.C., Lin H.Y., Shyong M.L. et al.* Renal function in gout patients. *Am J Nephrol* 1995; 15: 31—37.
39. *Yu T., Berger L.* Impaired renal function in gout. *Am J Med* 1982; 72: 95—100.

40. *Gibson T., Highton J., Potter C. et al.* Renal impairment and gout. *Ann Rheum Dis* 1980; 39: 417—423.
41. *Talbot J.H., Yu T.-F.* Gout and Uric Acid metabolism, Chapter VII: Pathophysiology of the kidney: Georg Thieme Publ Stuttgart 1976: 93—105.
42. *Бунчук Н.В.* Фармакотерапия подагры. *Рус мед журн* 2000; 9: 392—395.
43. *Kang D.H., Anderson S., Kim Y.S. et al.* Impaired angiogenesis in aging kidney: vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 in renal disease. *Am J Kidney Int* 2001; 37 (3): 601—611.
44. *Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.R. et al.* Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. *Arch Intern Med* 1980; 93: 817—821.
45. *Lai S.W., Tan C.K., Ng K.C.* Epidemiology of hyperglycemia in elderly persons. *J Gerontol* 2000; 55 (5): M257—259.
46. *Perez-Ruiz F., Calabozo M., Herrero-Beites A.M. et al.* Improvement of renal function in patients with chronic gout after proper control of hyperuricemia and gouty bouts. *Nephron* 2000; 86 (3): 287—291.
47. *Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al.* Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal* 2002; 6: F991—997.
48. *Van den Bussche H., Koller D., Kolonko T.* Which chronic diseases and disease combinations are specific to multimorbidity in the elderly? Results of a claims data based cross-sectional study in Germany. *BMC Public Health* 2011; 11: 101.
49. *Rothenbacher D., Primatesta P., Ferreira A. et al.* Frequency and risk factors of gout flares in a large population-based cohort of incident gout. 2011; 50: 973—981.
50. *Ал-Нувайрах А.А., Тыренко В.В., Блохин М.П. и др.* Изменения факторов сердечно-сосудистого риска и особенностей клинической картины у мужчин с подагрой за прошедшие 20 лет. *Соврем ревматол* 2011; 3: 25—29.
51. *Roubenoff R., Klag M.J., Mead L.A. et al.* Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA* 1991; 266 (21): 3004—3007.

Поступила 17.01.2014