ОБЗОР

Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика

Е.И. Маркелова, М.С. Елисеев, В.Г. Барскова
ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Ведущей причиной смерти больных подагрой являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов. На основании анализа данных литературы показано, что тщательный мониторинг артериального давления и поражения органов-мишеней служит основой профилактики развития у больных подагрой ССЗ и кардиоваскулярных катастроф.

Ключевые слова: *подагра, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.*
Контакты: *Виктория Георгиевна Барскова* ***barskova@irramn.ru***

Arterial hypertension in gout patients: Pathogenesis bases, clinical value, diagnosis
E.I. Markelova, M.S. Eliseyev, V.G. Barskova
Research Institute of Rheumatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Cardiovascular diseases (CVD) caused by vascular atherosclerotic lesion are the leading cause of death in gout patients. Analysis of the data available in the literature has indicated that monitoring blood pressure and target organ damage thoroughly serves as the basis for the prevention of CVD and cardiovascular catastrophes in patients with gout.

Key words: *gout, cardiovascular diseases, arterial hypertension.*
Contact: *Viktoria Georgiyevna Barskova* ***barskova@irramn.ru***

Подагра – системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением в различных тканях кристаллов моноурата натрия и развивающимся в связи с этим воспалением у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1].

Ведущей причиной смерти больных подагрой являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), обусловленные атеросклеротическим поражением сосудов [2, 3]. Связь между ГУ и риском развития ССЗ установлена в ходе крупных эпидемиологических исследований [4–7].

Среди возможных причин, которые могут обусловливать развитие ССЗ у больных подагрой, следует назвать прежде всего такие типичные факторы риска (ФР), как артериальная гипертензия (АГ), ожирение, сахарный диабет (СД), нарушение липидного обмена, встречающиеся у большинства больных подагрой [4–10]. По данным разных авторов [11–14], частота АГ у пациентов с подагрой колеблется от 2 до 52%, составляя в среднем 36–41%, а при сочетании с метаболическим синдромом (МС) она увеличивается до 72%. Как показали результаты исследования, проведенного в ФГБУ «НИИР» РАМН [15], АГ встречалась у 83% больных подагрой. Кроме того, у 25–40% взрослых пациентов с АГ выявляется ГУ [16, 17]. Это особенно важно, если учесть, что и ГУ, по некоторым данным, может вносить вклад в увеличение риска сердечно-сосудистых катастроф. В частности, в исследовании NHANES I (the **N**ational **H**ealth **A**nd **N**utrition **E**xamination **S**urvey) показана связь между ГУ и ростом сердечно-сосудистой летальности. С повышением уровня мочевой кислоты (МК) риск смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) возрастал на 77% у мужчин и на 300% у женщин. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным повышением летальности от ССЗ как среди мужчин, так и среди женщин [4]. В исследовании PIUMA [18], в которое было включено более 1500 пациентов с не леченной ранее АГ, также продемонстрировано, что уровень МК сыворотки является важным предиктором развития ССЗ и смертности от них. Несмотря на многочисленные данные о связи ГУ с ССЗ, само наличие подагры является независимым ФР инфаркта миокарда (ИМ). Так, результаты недавнего исследования (MRFIT) [19] свидетельствуют о повышенном риске развития ИМ у пациентов с подагрой после исключения классических ФР. Можно предположить, что это является следствием хронического воспаления, имеющегося у этих больных.

Первые публикации, посвященные изучению взаимосвязи АГ и ГУ, появились около полутора столетий назад. Еще в 70-е годы XIX в. F.A. Mahomed [20] в известной статье, посвященной описанию синдрома эссенциальной гипертензии, заметил, что многие пациенты с АГ происходили из семей, члены которых страдали подагрой, и предположил, что причиной развития АГ является МК. Десять лет спустя эта гипотеза нашла подтверждение в исследовании A. Haig [21], который применял диету с низким содержанием пурина для предотвращения развития АГ и ССЗ. В это же время французский академик H. Huchard [22] при гистологическом исследовании у лиц, страдавших АГ, выявил почечный артериолосклероз, который наблюдался преимущественно в трех группах больных: при подагре, при чрезмерном употреблении в пищу жирнго мяса и в при свинцовом отравлении – все это имело связь с ГУ.

Эти предположения нашли подтверждение в наше время. По данным исследований, проведенных в 60-е и 70-е го-

ды XX в., ГУ имела место примерно у 5% населения США [23], а у больных АГ повышенный уровень МК выявлен в 40–60% случаев [24], точно так же АГ определялась у 50–65% больных подагрой [25].

Данные исследования Bogalusa Heart Study (исследование сердечно-сосудистых ФР, выявляемых в детстве) позволили изучить предсказуемость развития АГ у взрослых в зависимости от уровня МК в детском возрасте [26]. Сделано предположение, что раннее повышение уровня МК может играть ключевую роль в развитии АГ. Исследование включало 577 человек (из них 333 женщины) в возрасте от 5 до 17 лет. Средний период наблюдения составил 11,4 года (диапазон – от 7,4 года до 15 лет). У 23 детей в последующем развилась АГ. В детстве у них был более высокий уровень МК по сравнению с 554 обследованными с нормальным уровнем артериального давления (АД) (5,12 мг/дл против 4,30 мг/дл; p=0,007). Чтобы проверить гипотезу о связи между уровнем МК и АД, была оценена связь показателей АД в детском возрасте и у взрослых с уровнем МК. Обнаружена значимая ассоциация между уровнем МК и значениями систолического (САД) (r=0,31; p⩽0,0001) и диастолического (ДАД) АД (r=0,20; p⩽0,0001) в детстве. Кроме того, выявлена корреляция между базальным уровнем МК и показателями САД (r=0,29; p⩽0,0001) и ДАД (r=0,28; p⩽0,0001) у взрослых в целом по группе с учетом поправки на возраст, пол, расовую принадлежность, индекс массы тела (ИМТ) в детстве [27].

Интересны результаты Фрамингемского исследования (3329 человек, из них женщин – 55,6%, средний возраст – 48,7 года), продемонстрировавшие, что повышение уровня МК – предиктор развития АГ. Из исследования исключались пациенты, страдающие АГ, перенесшие ИМ, а также имевшие сердечную или почечную недостаточность, подагру. В результате через 4 года после начала исследования АГ развилась у 458 (13,8%) обследованных и повышение АД (по сравнению с исходным) отмечалось у 1201 (36,1%). И при многофакторном анализе с поправкой на возраст, пол, ИМТ, наличие СД, курение, употребление алкоголя, уровень креатинина, протеинурию, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) повышение уровня МК ассоциировалось с риском развития АГ (отношение шансов – ОШ 1,17; 95% ДИ 1,02–1,33) и увеличением АД по сравнению с исходным (ОШ 1,11; 95% ДИ 1,01–1,23) [28].

В исследовании Kaiser Permanente Multiphasic Health Checkup cohort in Northern California [29], включавшем 1031 пациента с эссенциальной гипертензией и 1031 – с нормальным АД (группа контроля), также обнаружена тесная взаимосвязь уровня МК с риском развития АГ.

В 12-летнем исследовании Olivetti Heart Study [30] (619 мужчин) выявлена ассоциация между уровнем МК и возрастом, САД, ДАД, ИМТ, уровнем общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ). При проведении многофакторного анализа с поправкой на возраст, ИМТ, уровень ОХ и ТГ выявлена корреляция между уровнем МК и развитием АГ (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,07–1,39; p=0,011).

Сходные данные были получены и Y. Taniguchi и соавт. [31]. В анализ было включено 6356 жителей Японии мужского пола в возрасте 35–60 лет с САД <140 мм рт. ст. и ДАД <90 мм рт. ст. За период 61 716 человеко-лет было зарегистрировано 639 случаев развития АГ. После исключения традиционных ФР развития ССЗ уровень МК оказался тесно связанным с повышенным риском развития АГ.

Еще в одном 12-летнем исследовании [32] взаимосвязи АГ, ожирения, использования диуретиков и частоты возникновения подагры (47 150 мужчин) выявлено 730 подтвержденных случаев развития подагры. При многофакторном анализе обнаружена ассоциация между АГ (ОШ 2,31; 95% ДИ 1,96–2,72), приемом диуретиков (ОШ 1,77; 95% ДИ 1,42–2,20) и риском развития подагры. После исключения из анализа лиц, принимавших диуретики, связь между уровнем МК и АГ существенно не изменилась (ОШ 2,28; 95% ДИ 1,93–2,70).

Патогенетическая связь ГУ и АГ продемонстрирована в ряде экспериментальных работ на животных. Так, R.J. Johnson и соавт. [33, 34] показали *in vivo*, что умеренное повышение уровня МК может приводить к гломерулотубулярным повреждениям, способствующим активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и повышению АД. При этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУ. В эксперименте на крысах T. Nakagawa и соавт. [35] выявили четкую связь между мягкой ГУ и гипертрофией почечных клубочков через активизацию РААС. При увеличении уровня МК на 1 мг/дл САД повышалось на 30 мм рт. ст. и развивалась гипертрофия гломерулярного клубочка.

Также M. Mazzali и соавт. [36] в опытах *in vivo* (с использованием 2% оксониевой кислоты – ингибитора уриказы, в норме расщепляющей МК до аллантоина у всех млекопитающих за исключением высших приматов и человека) вызвали развитие мягкой ГУ. Было доказано, что изолированная ГУ приводит к возникновению АГ, обусловленной эндотелиальной дисфункцией и активизацией РААС, со временем переходящей в нефрогенную в связи с развитием артериолосклеротического повреждения сосудов [36, 37]. Однако назначение в начале опыта ингибиторов ксантиноксидазы (аллопуринол) или урикозуриков (бензбромарон) вместе с оксониевой кислотой либо отмена ингибитора уриказы приводили к нормализации АД и препятствовали развитию структурных изменений в почках [36]. Необходимо отметить, что, по данным других исследований, ГУ предшествовала развитию АГ [28, 38], а уменьшение уровня МК после применения аллопуринола сопровождалось снижением АД [39].

В то же время АГ является ФР развития ГУ и, соответственно, подагры [40, 41]. В результате повышения уровня АД нарушается состояние микроциркуляторного русла, что приводит к системной ишемии тканей и поражению клеток организма с массовым распадом АТФ на аденин и ксантин и повышению выработки ксантиноксидазы. Увеличение концентрации как субстрата (ксантина), так и фермента (ксантиноксидазы) сопровождается избыточным образованием МК [33, 41–43]. Возможным механизмом развития ГУ и подагры у больных эссенциальной АГ является интраренальная ишемия, способствующая снижению почечного кровотока и повышению уровня лактата в крови, который стимулирует реабсорбцию и подавляет секрецию уратов канальцевой анионно-обменной транспортной системой [40, 43, 44]. Другое возможное объяснение состоит в том, что сниженная экскреция МК может быть связана с повышенной реабсорбцией натрия и воды в проксимальных почечных канальцах, поскольку реабсорбция уратов, натрия и воды осуществляется одной и той же транспортной системой [45].

Можно предположить, таким образом, что АГ, приводя к сложным метаболическим сдвигам, может являться как

причиной ГУ и, соответственно, подагры, так и ее следствием [33–45].

Связующим звеном между АГ и подагрой могут служить и другие обменные нарушения, в том числе компоненты МС. Известно, что частота МС при подагре намного превышает таковую в популяции. По данным проведенного в ФГБУ «НИИР» РАМН исследования [46], включавшего более 300 больных подагрой, МС выявлен у 67% и инсулинорезистентность (ИР) – у 68% пациентов.

АГ – одна из составляющих МС, и возникновение АГ патогенетически тесно взаимосвязано с другими его симптомами (ИР, нарушение углеводного обмена, ожирение) [47].

В настоящее время ИР и гиперинсулинемия (ГИ) рассматриваются как связующее звено между высоким АД и метаболическими нарушениями [48]. У больных АГ без выраженного ожирения отмечается существенное снижение (на 30%) чувствительности к инсулину, несмотря на нормальную толерантность к глюкозе [49, 50]. У пациентов с повышенным АД ГИ выявлялась как натощак, так и при внутривенной или пероральной нагрузке глюкозой [48, 51, 52]. Более того, ГИ обнаруживается не только при выраженном повышении АД, но и при пограничной АГ [53]. По другим данным [54–56], ИР выявлялась у лиц с нормальным АД, не имеющих диабета, родители которых страдали гипертонической болезнью. Вероятно, это нарушение обусловлено генетическими факторами и наблюдается задолго до выявления АГ у лиц как с повышенной, так и с нормальной массой тела.

E. Marchesi и соавт. [57] показали, что при эссенциальной АГ концентрация инсулина в плазме натощак и после нагрузки глюкозой у больных всегда была значительно выше, чем у лиц с пограничной АГ или с АГ «белого халата». Имеются сведения [58], что для вторичной (симптоматической) АГ, например почечной, ИР нехарактерна. По данным популяционных исследований [59, 60], у обследованных, у которых не было указаний на АГ в семейном анамнезе, нередко выявлялись тенденция к повышению уровня инсулина, нарушение толерантности к глюкозе, дислипопротеинемия непосредственно перед повышением АД, возможно, эти нарушения служат предикторами развития АГ.

Большинство авторов [61–63] сходятся во мнении, что существует несколько путей, обусловливающих связь АГ и ИР. Одним из механизмов, посредством которого инсулин может приводить к развитию АГ, является способность этого гормона активизировать симпатическую нервную систему [47, 61, 64]. По экспериментальным данным, гиперкалорийное питание, стимулирующее развитие ГИ, приводит к увеличению тонуса симпатической нервной системы, а затем к повышению АД как у животных, так и у человека [65, 66]. У лиц с исходно нормальным АД установлено дозозависимое соответствие между приростом концентрации инсулина и повышением содержания норадреналина в крови [67].

Тонус симпатический нервной системы при наличии ГИ повышается через активизацию не только инсулиновых, но и адренергических рецепторов [68], это приводит к увеличению уровня катехоламинов в плазме крови. Повышенный уровень катехоламинов способствует усиленному вхождению ионов кальция в клетки миокарда и сосудов, что обусловливает избыточное его накопление и нарушение функции этих клеток. Вследствие этого происходит увеличение сердечного выброса и возникновение вазоконстрикции, повышение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) [47, 69]. Также ГИ способствует активизации РААС, что влечет за собой увеличение выработки ангиотензина II, вызывающего спазм гладких мышц артериол, повышение гидростатического давления в клубочках, активизацию синтеза альдостерона и увеличение реабсорбции натрия [47, 61, 70].

При ГИ увеличивается реабсорбция ионов натрия и воды в проксимальных и дистальных канальцах нефронов, в результате чего увеличивается объем циркулирующей крови, повышается чувствительность гладкомышечных клеток артериол к воздействию прессорных гормонов (ангиотезин II, катехоламины) и развивается АГ [70].

Инсулин участвует в регуляции ряда механизмов трансмембранного транспорта ионов, с помощью которых поддерживаются нормальное внутриклеточное содержание электролитов и нормальный pH клетки [71–76]. Блокада активности инсулинчувствительных Na^+ – K^+-АТФ-азы и Ca^+ – Mg^{2+}-АТФ-азы приводит к повышению содержания внутриклеточного натрия и кальция, увеличению их чувствительности к прессорным агентам (норэпинефрин, ангиотензин и норадреналин), что может вызвать повышение ОПСС и развитие АГ [71, 72, 74].

Как митогенный фактор инсулин самостоятельно усиливает клеточный рост, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [47, 69, 77] и стимулирует высвобождение тканевых факторов роста. Это вызывает сужение внутреннего диаметра сосудов и повышение ОПСС [71, 78–80]. Инсулин способствует высвобождению в организме факторов роста, важнейший из них – инсулиноподобный фактора роста 1 (ИФР1) [71, 78, 79]. Инсулин и ИФР1 структурно сходны, к ним имеются общие рецепторы, которые запускают сходные цепи реакций [80]. Существуют данные о том, что усиленная экспрессия и синтез ИФР1 играют важную роль в гиперплазии мезангия и в гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) [78]. Таким образом, представляется вероятным, что многие пролиферативные изменения, объясняемые ГИ, происходят посредством воздействия на рецепторы к ИФР1 непосредственно самим ИФР1, либо опосредованно высокими концентрациями инсулина [80]. Следовательно стимулирующий эффект инсулина и связанных с ним других факторов роста может способствовать развитию АГ, вызывая гипертрофию стенок артерии и сужая их внутренний диаметр. Эти же факторы участвуют в патогенезе гипертрофии миокарда, существенно отягчающей прогноз заболевания [61].

Необходимо обратить внимание еще на одну важную причину развития АГ – абдоминально-висцеральное ожирение, присутствующее у значительной части больных подагрой [9]. Результаты эпидемиологических исследований [81, 82] свидетельствуют о том, что ИМТ независимо коррелирует с повышенным АД. Также доказано, что похудание приводит к снижению АД у больных ожирением и благоприятно влияет на другие ФР (ИР, СД, гиперлипидемия, ГЛЖ и обструктивное апноэ во сне) [83].

В настоящее время висцеральную жировую ткань считают самостоятельным эндокринным органом [47]. Адипоциты синтезируют большое количество участвующих в регуляции АД и обменных процессов биологически активных веществ. К ним относят: лептин, свободные жирные кислоты, ИФР1, ангиотензиноген, ангиотензин, интерлейкины, эстрогены и др. [47]. Наибольшее значение в генезе АГ при-

обретают вещества, активизирующие симпатическую нервную систему, РААС и повышающие ОПСС. К таким веществам относят, например, свободные жирные кислоты, лептин, ангиотензиноген, ангиотензин и др. [47].

Выявлено, что у лиц с ожирением уровень свободных жирных кислот в крови натощак в 2 раза выше, чем у лиц группы контроля [84]. Свободные жирные кислоты непосредственно воздействуют на сосуды, вызывая их спазм, и в то же время – на центральные механизмы, регулирующие активность симпатической нервной системы [85]. Так, экспериментальное введение свободных жирных кислот приводило к увеличению активности α-адренорецепторов сосудистой стенки [84].

Важное место в патогенезе АГ при ожирении отводится гиперлептинемии. Отмечено, что у больных с ожирением происходит повышение уровня лептина, который, по разным данным, может в 2–7 раз превышать норму [86, 87]. Лептин обладает сходным с инсулином действием на гипоталамус и почки, что приводит к увеличению активности симпатической нервной системы и РААС [88]. Лептин оказывает разнообразное влияние на клетки сосудов: индуцирует окислительный стресс в эндотелиальных клетках, повышает продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка и эндотелина 1 [89, 90], вызывает миграцию, пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток [91], усиливает кальцификацию клеток сосудистой стенки и ускоряет тромбообразование, повышая агрегацию тромбоцитов [92, 93]. По данным эпидемиологических исследований, лептин является ФР ИМ [94], геморрагического инсульта [95]. Продемонстрирована независимая взаимосвязь уровня лептина с частотой сердечных сокращений, массой миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у больных АГ [96]. Соответственно, развитие АГ у тучных пациентов обусловлено как минимум четырьмя механизмами. Это возникающие вследствие ГИ активизация симпатической нервной системы, задержка натрия и воды, гипертрофия сосудистой стенки, кроме того, у тучных пациентов нарушается функция эндотелия, что приводит к нарушению NO-зависимой вазодилатации. Следовательно, активизация симпатической нервной системы, нарушение эндотелиальной функции и вследствие этого сосудистая вазоконстрикция и повышение сердечного выброса – ключевые моменты патогенеза АГ при ожирении [97]. Таким образом, все вышеперечисленные факторы могут являться предпосылками к развитию АГ у больных подагрой, учитывая высокую встречаемость у них МС и его отдельных компонентов.

Известно, что повышение АД способствует поражению органов-мишеней, в том числе ГЛЖ, увеличению толщины комплекса интима – медиа сонных артерий, что является в свою очередь независимым ФР сердечно-сосудистых осложнений и смертности [98–100]. В то же время высокая частота у больных подагрой дополнительных ФР – ожирения, ИР, СД и МС увеличивает риск развития поражения органов-мишений. Так, у лиц с АГ и ожирением такое поражение происходит гораздо раньше и более выражено, чем у больных АГ без ожирения. Даже у лиц без АГ ожирение может привести к изменению структурно-функционального состояния сердца. При сочетании ожирения с АГ возникают дополнительные изменения, вызывающие перегрузку левого желудочка и развитие его концентрической гипертрофии. Для сравнения: частота ГЛЖ у пациентов с АГ и нормальной массой тела составляет 28%, без АГ, но с ожирением – 22%, а с АГ и ожирением – 64% [101, 102].

Данные о наличии ассоциации уровня МК с поражением органов-мишеней у пациентов с АГ неоднозначны. В ряде исследований [103, 104] установлена взаимосвязь ГУ с ММЛЖ и другими маркерами органного поражения. Другие авторы [105] не выявили значимой ассоциации МК с ММЛЖ, атеросклерозом сонных артерий или микроальбуминурией.

Однако в исследовании LIFE (**L**osartan **I**ntervetion **F**or **E**nd-point reduction in hypertension study) [106], в котором сравнивали действие лозартана и атенолола у пациентов группы высокого риска с АГ и ГЛЖ, продемонстрировано уменьшение частоты осложнений АГ на фоне применения блокатора АТ1-рецепторов лозартана, связанное с медикаментозным снижением уровня МК в сыворотке крови. Это объяснялось наличием у лозартана специфических протективных тканевых эффектов, не зависящих от уровня АД, и большей степенью регресса ГЛЖ под влиянием этого препарата [106].

В недавно опубликованной работе C.-F. Kuo и соавт. [107] продемонстрирована ассоциация ГУ с увеличением жесткости сосудистой стенки (по значениям лодыжечно-плечевого индекса) и ГЛЖ (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,24–2,47) и 1,41 (95% ДИ 1,04–1,91) у мужчин и женщин соответственно с поправкой на возраст, протеинурию, повышенный уровень СРБ, компоненты МС. Показано, что ГУ наряду с другими ФР, связанными с атеросклерозом, может играть роль в развитии ГЛЖ за счет увеличения жесткости сосудистой стенки.

По мнению многих исследователей, возникновение и прогрессирование поражения органов-мишеней обусловлено микроциркуляторными нарушениями. Показано, что изменения структуры и плотности микрососудов характерны для ГЛЖ. Предполагается, что изменения микрососудов миокарда имеют большое значение в развитии ИБС, а также ХСН на фоне АГ [108, 109]. Неотъемлемой частью системы микроциркуляции являются клубочковые капилляры почек. Нарушения нейрогуморальной регуляции тонуса микрососудов и изменения проницаемости базальной мембраны по мере эволюции заболевания сменяются структурной перестройкой сосудистого ложа с исходом в нефроангиосклероз [108, 109]. Ремоделирование микроциркуляторного русла во многом обусловливает и появление церебральных осложнений АГ: гипертензивной энцефалопатии, острого и преходящего нарушения мозгового кровообращения [110].

При подагре также имеет место повреждение микрососудистого русла. L.G. Sanchez-Lozada и соавт. [111] при изучении афферентных артериол на крысиных моделях подагры обнаружили, что высокий уровень МК может индуцировать сосудистое повреждение, прекращавшееся при использовании аллопуринола. По другим данным [112], МК участвует в развитии дисфункции эндотелия. В исследовании *in vitro* показано, что МК может индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток [113], активизируя факторы транскрипции и сигнальные молекулы, вызывая гиперэкспрессию циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка. Также МК и фермент ксантиноксидаза часто выявляются в атеросклеротических бляшках [114]. Свободные радикалы, встречающиеся при ГУ, стимулируют перекисное окисление липидов, ответственное за увеличение тощины комплекса интима – медиа сонных артерий [37, 113]. Другие потенциальные механизмы,

с помощью которых ГУ и/или повышенная активность ксантиноксидазы могут способствовать сосудистому повреждению, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа. Таким образом, ГУ может реализовывать свое патологическое влияние на сосуды различными путями [115].

У больных подагрой повреждающее действие на сосудистое русло может быть обусловлено несколькими причинами, в том числе нередко выявляемой у них ИР [46]. Следствием ИР является постпрандиальная гипертриглицеридемия, вызывающая оксидативный стресс, дисфункцию эндотелия – нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации, и являющаяся значимым ФР развития раннего атеросклероза [116]. При ожирении, часто выявляемом у больных подагрой, повреждающее действие на сосудистую стенку связано с системным воспалением и продукцией адипокинов, которые рассматриваются как наиболее важные компоненты, с помощью которых жировая ткань оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку [117].

Таким образом, у больных подагрой АГ и метаболические нарушения усиливают действие друг друга, поэтому общий сердечно-сосудистый риск превышает простую сумму отдельных ФР [118]. Так, по данным эпидемиологических исследований [119, 120], сочетание двух, трех или более ФР у одного больного существенно повышает риск кардиоваскулярных катастроф.

Учитывая высокую встречаемость АГ у больных подагрой, которая является самостоятельным ФР сердечно-сосудистых осложнений и смертности [121, 122], а также наличие дополнительных ФР (избыточная масса тела, дислипидемия, ИР, СД), необходимо проведение ранней диагностики АГ и выявление повреждения органов-мишеней (сердца, почек, сосудов) с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений. Крайне важно вовремя диагностировать АГ и назначить соответствующее лечение, чтобы остановить развитие поражения органов-мишеней и тяжелых сосудистых осложнений.

Суточное мониторирование АД (СМАД) является одним из основных методов контроля АД. СМАД существенно облегчает диагностику АГ, позволяет оценить все многообразие изменений АД [123]. В различных исследованиях доказано прогностическое значение в развитии поражения органов-мишений показателей СМАД: средних значений САД и ДАД в дневные и ночные часы [124, 125], пульсового АД [126], индексов «нагрузки давлением» [127], показателей суточного ритма АД [128] и вариабельности АД [127], величины повышения АД в утреннее время [129].

Для диагностики поражения магистральных артериальных сосудов при АГ проводят УЗИ общей сонной артерии, что позволяет выявить признаки ремоделирования ее стенки по увеличению толщины комплекса интима – медиа >0,9 мм или наличию явной атеросклеротической бляшки (толщина комплекса интима – медиа >1,3 мм) [98]. Эхокардиография является более чувствительным методом диагностики ГЛЖ [130] и оценки сердечно-сосудистого риска [131]. ГЛЖ и увеличение толщины комплекса интима – медиа сонных артерий являются в свою очередь независимым ФР сердечно-сосудистых осложнений и смертности [98].

Таким образом, тщательный мониторинг больных подагрой, позволяющий своевременно выявлять повышение АД и поражение органов-мишений, – основа профилактики развития сердечно-сосудистых заболеваний и кардиоваскулярных катастроф.

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 2000;1:5–7.
2. Kuo C.F., Yu K.H., See L.C. et al. Elevated risk of mortality among gout patients: a comparison with the National Population in Taiwan. Joint Bone Spine 2011;78(6):577–80.
3. Krishnan E., Svendsen K., Neaton J.D. et al. MRFIT Research Group. Long-term cardiovascular mortality among middle-aged men with gout. Arch Int Med 2008;168(10):1104–10.
4. Fang J., Alderman M. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000;238:2404–10.
5. Freedman D.S, Willamson D.F., Gunter E.W. et al. Relation of serum uric acid to mortality and ishemic heart disease. The NHANES 1 Epidemiologic Follow-up Study. Am J Epidemiol 1995;141(7):637–44.
6. Brand F.N., McGee D.L., Kannel W.B. et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. Am J Epidemiol 1985;121:11.
7. 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 Int Med 2004;164:1546.
8. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С. и др. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаб 2006;3(8):40–4.
9. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. Тер арх 2010;5:50–4.
10. Kuo C.F., See L.S., Luo S.F. et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. Rheumatology 2010;49:141–6.
11. Kuzell W.C., Schaffarzick R.W., Naugler W.E. et al. Some observations on 520 gouty patients. J Chron Dis 1995;2,645–69.
12. Vazguez-Mellado J., Garsia C.G., Vazguez S.G. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. J Clin Rheumatol 2004;10 (3);105–9.
13. Weiss T.E., Segaloff A. Gouty Arthritis and Gout. Springfield, Illinois: Thomas, 1959;7.
14. Wyngaarden J.B., Kelley W.N. Gout and hyperuricemia. New York: Grune&Stratton, 1976;512.
15. Eliseev M.S., Barskova V.G., Nassonova V.A. et al. Insulin resistance syndrome in patients with gout and its influence on uric acid concentration and severity of arthritis. Ann Rheum Dis 2006;65(Suppl II):432.
16. Cannon P.J., Stason W.B., Demartini F.E. et al. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. N Eng J Med., 1966;275:457–64.
17. Kinsey D., Walther R., Sise H.S. et al. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subjects. Circulation 1961;24:972–3.
18. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. Hypertension 2000;36:1072–8.
19. Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E. et al. Gout and risk of acute myocardial infarction. Arthr Rheum 2006;54(8)2688–96.
20. Mahomed F.A. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. Lancet 1879;1:399–401.
21. Haig A. On uric acid and arterial tension. BMJ 1889;1:288–91.
22. Huchard H. Allgemeine Betrachtungen ü ber die Arteriosklerose. Klin Med Berlin 1909;5:1318–21.

23. Mikkelsen W.M., Dodge H.J., Valkenburg H. The distribution of serum uric acid values in a population unselected as to gout or hyperuricemia. Tecumseh, Michigan 1959–1960. Am J Med 1965;39:242–51.
24. Bulpitt C.J. Serum uric acid in hypertensive subjects. Brit Heart J 1975;37:1210–5.
25. Wallace S.L. Gout and hypertension. Arthr Rheum 1975;18:721–3.
26. The Bogalusa Heart Study: 20th Anniversary Symposium. Am J Med Sci 1995;310(Suppl 1):1–138.
27. Alper A.B. Jr, Chen W., Yau L. et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. Hypertension 2005;45:34–8.
28. Sundström J., Sullivan L., D'Agostino R.B. et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. Hypertension 2005;45(1):28–33.
29. Selby J.V., Friedman G.D., Quesenberry C.P. Jr. Precursors of essential hypertension: pulmonary function, heart rate, uric acid, serum cholesterol, and other serum chemistries. Am J Epidemiol 1990;131,1017–27.
30. Jossa F., Farinaro E., Panico S. et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. J Hum Hypertens 1994;8:677–81.
31. Taniguchi Y., Hayashi T., Tsumura K. et al. Serum uric acid and the risk for hypertension and Type 2 diabetes in Japanese men: The Osaka Health Survey. J Hypertens 2001;19(7):1209–15.
32. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Obesity, weight change, hypertension, diuretic use, and risk of gout in men: the health professionals follow-up study. Arch Int Med 2005;165(7):742–8.
33. Johnson R.J., Kang D.-N., Feig D. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003;41:1183–90.
34. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension. Am J Hypertens 2005;18:431–40.
35. Nakagawa T., Mazzali M., Kang D-H. et al. Hyperuricemia causes glomerular hypertrophy in the rat. Am J Nephrol 2003;23:2–7.
36. Mazzali M., Hughes J., Kim Y.G. et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001;38(5);1101–6.
37. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol 2002;6:991–7.
38. Masuo K., Kawaguchi H., Mikami H. et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. Hypertension 2003;42:474–80.
39. Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A. et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. Kidney Int 2004;66:281–7.
40. Messerli F.H., Frohlich E.D., Dreslinski G.P. et al. Serum uric acid in essential hypertension: an indicator of renal vascular involvement. Arch Int Med 1980;93:817–21.
41. Puig J.G., Ruilope L.M. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. J Hypertens 1999;17:869–72.
42. Leyva F., Anker S., Swan J.W. et al. Serum Uric Acid as an index of impaired oxidative metabolism in chronic heart failure. Eur Heart J 1997;8:858–65.
43. Friedl H.P., Till G.O., Trentz O. et al. Role of oxygen radicals in tourniquet related ischemia reperfusion injury of human patients. Klin Wochenschr 1991;69:1109–12.
44. Johnson R.J., Herrera-Acosta J., Schreiner G.F. et al. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. N Engl J Med 2002;346:913–23.
45. Saito I., Saruta T., Kondo K. et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. J Am Geriat Soc 1978;26:241–7.
46. Насонова В.А., Елисеев М.С., Барскова В.Г. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. Совр ревматол 2007;1:31–6.
47. Кардиология: Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007;1232 с.
48. Modan M., Halkin H., Almog S. et al. Hyperinsulinemia: a link between hypertension, obesity and glucose intolerance. J Clin Invest 1985;75:809–17.
49. Pollare T., Lithell H., Berne C. Insulin resistance is a characteristic feature of primary hypertension independant of obesity. Metabolism 1990;39:167–74.
50. Ferrannini E., Buzzigoli G., Bonadonna R. et al. Insulin resistance in essential hypertension. N Engl J Med 1987;317:350–7.
51. DeFronzo R.A., Tobin J., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. Am J Physiol 1979;237:214–23.
52. Ferrannini E., Natali A. Essential hypertension, metabolic disorders, and insulin resistance. Am Heart J 1991;121:1274–82.
53. Julius S., Jamerson K., Mejia A. et al. The association of borderline hypertension with target organ changes and higher coronary rise: Tecumseh Blood Pressure Study. JAMA 1990;264:354–8.
54. Ferrari P., Weidmann P., Shaw S.G. et al. Altered insulin sensitivity, hyperinsulinemia and dyslipidemia in individuals with a hypertensive parent. Am J Med 1991;91:589–96.
55. Facchini F., Chen Y.D., Clinkeingbeard C. et al. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and dyslipidemia in non obese individuals with family history of hypertension. Am J Hypertens 1992;5:694–9.
56. Allemann Y., Horber F.F., Colombo M. et al. Decreased insulin sensitivity in normotensive offspring of hypertensive parents precedes gain or redistribution of body fat. Lancet 1993;341:327–31.
57. Marchesi E., Perani G., Falaschi F. et al. Metabolic rise factors in white coat hypertensives. J. Hum. Hypertens 1994;8:475–9.
58. Marigliano A., Tedde R., Sechi L.A. et al. Insulinemia and blood pressure: relationship in patients with primary and secondary hypertension, and with or without glucose metabolism impalement. Am J Hypertens 1990;3:521–6.
59. Skarfors E.T., Lithell H.O., Selinus I. Rise factors for the development of hypertension: a 10-year longitudinal study in middle-aged men. J Hypertens 1991;9:217–37.
60. Haffner S.M., Ferrannini E., Hazuda H.P. et al. Clustering of cardiovascular rise factors in confirmed prehyper-tensive individuals. Hypertension 1992;20:38–45.
61. Зимин Ю. В. Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и артериальная гипертония. Кардиология 1996;11:80–92.
62. Соколов Е. Особенности метаболизма у больных ишемической болезнью сердца по данным инсулиновой пробы. Кардиология 1990;7:43–6.
63. Ferrannini E., De Fronzo R.A. The association of hypertension, diabetes and obesity: A review. J Nephrol 1989;1:3–15.
64. Modan M., Halkin H. Hyperinsulinemia or increased sympathetic drive as a links for obesity and hypertension. Diabet Care 1991;14(6):470–87.
65. Daly P.A., Landsberg L. Hypertension in obesity and NID-DM: role of insulin and sympathetic nervous system. Diabetes Care 1991;14:240–8.
66. Rowe J.W., Young J.B., Minaker K.L. et al. Effect of insulin and glucose infusions on sympathetic nervous system activity in normal man. Diabetes 1981;30:219–23.
67. Mahnensmith R.L., Aronson P.S. The plasma membrane sodium-hydrogen axchanger and its role in physiological and pathophysiological process. Circ Res 1985;56:773–88.
68. Длусская И.Г., Стрюк Р.И., Бобровницкий И.П. и др. К вопросу о связи между адренорецепцией клеточных мембран и инсулинемией у больных гипертонической болезнью при лечении антагонистами кальция. Эксперим и клин фармакол 1995;6:49–51.
69. Шестакова М.В. Проблема артериальной гипертонии при сахарном диабете. Кардиология 1999;6:59–64.
70. Rabmouni K., Correia M.L.G., Hayens W.G. el al. Obesety-associated hypertension. New insights into mechanisms. Hypertension 2005;45:9–14.
71. Мамедов М.И., Метельская В.А., Перова Н.В. Метаболический синдром: пути реализации атеротромбогенного потенциала. Кардиология 2000;40(2):83–9.
72. Стрюк Р.И., Токмачев Ю.К.,

Длусская И.Г. и др. Функциональное состояние клеточных мембран у больных ГБ с гипер- и нормоинсулинемией. Кардиология 1997;10:34–7.
73. Huot S.J., Aronson P.S. Na+ – H+-exchanger and its role in essential hypertension and diabetes mellitus. Diabet Care 1991;14:521–35.
74. Петров В.В., Бритов А.Н., Константинов Е.Н. и др. Зависимость между артериальным давлением и скоростью Na^+ – Li^+-противотранспорта в репрезентативной подвыборке из популяции жителей Москвы. Тер арх 1990;4:81–5.
75. Linas S.L. The role of potassium in the pathogenesis and treatment of hypertension. Kidney Int 1991;39:771–86.
76. Schefer W., Prieben J., Mannhold R. et al. Ca^{2+} – Mg^{2+} -ATPase activity of human red cell in healthy and diabetic volunteers. Klin Wochenschr 1987;65:17–21.
77. Pfeifle B., Ditschuneit H. Effect of insulin on groth of cultured human arterial smooth muscle cells. Diabetologia 1981;20:155–8.
78. Рязанов А.С., Смирнова М.Д., Юренев А.П. Гипертрофия миокарда левого желудочка. Вопросы патогенеза. Тер арх 2000;2:72–7.
79. Brunds M.W., Hall J.E. Hyperinsulinemia and hypertonia. NMCD 1993;3:155–7.
80. Sowers J.R., Lester M.A. Diabetes and cardiovascular disease. Diabet Care 1999;22(Suppl 3):14–20.
81. Choi H.K., Atkinson K., Karlson E.W. et al. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. New Engl J Med 2004;350:1093–103.
82. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B. et al. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death: The Framingham Heart Study. Ann Int Med 1999;131:7–13.
83. Mancia G., de Backer G., Dominiczak A. et al. Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESC). J Hypertens 2007;25(6):1105–87.
84. Stepniakowski K.T., Goodfrreind T.L., Eagn B.M. Fatty acids enhance vascular alpha-adrenergic sensitivity. Hypertension 1995;25:774–8.
85. Fraze E., Donner C.C., Swislocki A.L.M. et al. Ambient plasma free fatty acid concentration in noninsulin-dependent diabetes mellitus: evidence for insulin resistance. J Clin Endocrin Metab 1985;61:807–11.
86. Caro J.F., Kolaczynski J.W., Nyce M.R. et al. Decreased cerebrospinal-fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. Lancet 1996;20i:159–61.
87. Segal K.R., Landt M., Klein S. Relationship between insulin sensitivity and plasma leptin concentration in lean and obese men. Diabetes 1996;45:988–91.
88. Filer J.S. Leptin resistance and obesity. Presented at the 60th Scientific Sessions of the american diabetes association, 2000, San-Antonio, Texas.
89. Yamagishi S.I., Edelstein D., Du X.L. et al. Leptin induces mitochondrial superoxide production and monocyte chemoattractant protein-1 expression in aortic endothelial cells by increasing fatty acid oxidation via protein kinase A. J Biol Chem 2001;276(27):25096–100.
90. Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. et al. Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro. Circ Res 2002;90:711–8.
91. Shin H.J., Oh J., Kang S.M. et al. Leptin induces hypertrophy via p38 mitogen-activated protein kinase in rat vascular smooth muscle cells. Biochem. Biophys Res Commun 2005;329:18–24.
92. Parhami F., Tintut Y., Ballard A. et al. Leptin enhances the calcification of vascular cells: artery wall as a target of leptin. Circ Res 2001;88:954–60.
93. Nakata M., Yada T., Soejima N. et al. Leptin promotes aggregation of human platelets via the long form of its receptor. Diabetes 1999;48:426–9.
94. Söderberg S., Ahren B., Jansson J.H. et al. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. J Int Med 1999;246(4):409–18.
95. Söderberg S., Ahren B., Stegmayr B. Leptin is risk market for first-ever hemorrhagic stroke in population-based cohort. Stroke 1999;30(2):328–37.
96. Narkiewicz K., Somers V.K., Mos L. et al. An independent relationship between plasma leptin and heart rate in untreated patients with essential hypertension. J Hypertens 1999;17:245–9.
97. Чазова И.Е., Мычка В.Б., Сергиенко В.Б. и др. Возможности применения β-блокаторов у больных метаболическим синдромом. Артер гипертенз 2002;6(8):202–5.
98. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (4-й пересмотр). Системные гипертензии 2010;3:5–33.
99. Vakili B., Okin P., Devereux R. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. Am Hear J 2001;141:334–41.
100. Mathew J., Sleight P., Lonn E. et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of elecrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by the angiotensin enzyme inhibitor, ramipril. Circulation 2001;104:1615–21.
101. Мычка В.Б., Горностаев В.В., Шикина Н.Ю. и др. Артериальная гипертония и ожирение. Cons med (приложение) 2001;2:17–22.
102. Gottdienner J.S., Reda D.J., Materson B.J. et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. J Am Coll Cardiol 1994;24:1492–8.
103. Campo C., Ruilope L.M., Segura J. et al. Hyperuricemia, low urine urate excretion and target organ damage in arterial hypertension. Blood press 2003;12:277–83.
104. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. et al. Serum uric acid and target organ damage in primary hypertension. Hypertension 2005;45:991–6.
105. Cuspidi C., Valerio C., Sala C. et al. Lack of association between serum uric acid and organ damage in a never-treated essential hypertensive population at low prevalence of hyperuricemia. Am J Hypertens 2007;20:678–85.
106. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet 2002;359:995–1003.
107. Kuo C.-F., Yu K.-H., Luo S.-F. et al. Role of uric acid in the link between arterial stiffness and cardiac hypertrophy: a cross-sectional study. Rheumatology (Oxford) 2010;49(6):1189–96.
108. Levy B.I. Microcirculation in hypertension: a new target for treatment? Circulation 2001;104(6):735–40.
109. Struijker Boudier H.A.J. Hypertension and the microcirculation. In: Kaplan N., ed. Hypertension, microcirculation and end organ damage. London. Lippincott Williams & Wilkins 2002;49–55.
110. Baumbach G.L., Heistad D.D. Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. Hypertension 1989;13:968–72.
111. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol 2002;283:1105–10.
112. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. et al. Effect of local hyperucemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Clin Pharmacol 2000;49:511.
113. Rao G.N., Corson M.A., Berk B.C. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation by increasing platelet-derived growth factor A-chain expression. J Biol Chem 1991;266:8604–8.
114. Iribarren C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC Study: Atherosclerosis Risk in Communities. Stroke 1999;29:635–9.
115. Baker J.F., Krishnan E., Chen L. et al. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent development, and where do they leave us? Am J Med 2005;118:816–26.
116. Coulard C., Bergeron V. Postprandial triglyceride response in visceral obesity in men. Diabetes 1998;47:953–60.
117. Lago F., Dieguez C., Gomez-Reino J. et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. Nat Clin Pract Rheum 2007;3(12):716–24.
118. Asia Pacific Cohort Studies

Collaboration Joint effects of systolic blood pressure and serum cholesterol on cardiovascular disease in the Asia Pacific region. Circulation 2005;112:3384–90.
119. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004;364:937–52.
120. Ильина А.Е., Барскова В.Г., Насонов Е.Л. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. Науч-практ ревматол 2009;1:56–62.
121. Walker W., Neaton J.D., Cutler J.A. et al. Renal function change in hypertensive members of the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Racial and treatment effects. The MRFIT Research Group. JAMA 1992;268:3085–91.
122. MacMahon S., Peto R., Cutler J. et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1. Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765–74.
123. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Роль суточного мониторирования артериального давления в оценке эффективности антигипертензивной терапии (Результаты суточного мониторирования артериального давления в программе КЛИП-АККОРД). Cons med 2007;1(прил):18–26.
124. Sega R., Trocino G., Lanzarotti A. et al. Alterations of cardiac structure in patients with isolated office, ambulatory or home hypertension. Data from the general PAMELA population. Circulation 2001;104:1385–92.
125. Verdecchia P., Clement D., Fagard R. et al. Blood Pressure Monitoring. Task force III: Target-organ damage, morbidity and mortality. Blood Press Monit 1999;4:303–17.
126. Benetos A., Safar M., Rudnichi A. et al. Pulse pressure. A predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. Hypertension 1997;30:1410–5.
127. White W. Analysis of ambulatory blood pressure data in antihypertensive drug trials. J Hypertens 1991;9:27–32.
128. Fratolla A., Parati G., Cuspidi C. et al. Prognostic value of 24-hour pressure variability. J Hypertens 1993;11:1133–7.
129. Kario K., Pickering T.G., Umeda Y. et al. Morning surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. Circulation 2003;107:1401–6.
130. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study. N Engl J Med 1990;322(22):1561–6.
131. Reichek N., Devereux R.B. Left ventricular hypertrophy: relationship of anatomic, echocardiographic and electrocardiographic findings. Circulation 1981;63:1391–8.

Ингибиторы фактора некроза опухоли α и риск сердечно-сосудистых осложнений при ревматоидном артрите

Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, Е.Л. Насонов

ФГБУ «НИИР» РАМН, Москва

Применение ингибиторов фактора некроза опухоли α (ФНОα), которые селективно блокируют важные звенья иммунопатогенеза ревматоидного артрита (РА), является чрезвычайно эффективным и относительно безопасным методом лечения ревматоидного воспаления и может рассматриваться как новое направление в терапии аутоиммунных заболеваний, в основе которых лежит подавление Т- и В-клеточного звена иммунитета. Вместе с тем необходимо проведение проспективных исследований, которые позволят более точно определить значение ФНОα в развитии сердечно-сосудистых катастроф, а его подавления – в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у больных РА.

Ключевые слова: *ревматоидный артрит, сердечно-сосудистые осложнения, фактор некроза опухоли α, ингибиторы фактора некроза опухоли α.*

Контакты*: Татьяна Валентиновна Попкова* ***popkovatv@mail.ru***

Tumor necrosis factor-α inhibitors and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis

T.V. Popkova, D.S. Novikova, E.L. Nasonov

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

The use of tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors that selectively block important components of the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) is a highly effective and relatively safe treatment for rheumatoid inflammation and can be considered as a new area in the therapy of autoimmune diseases, the basis of which is T- and B-cell immunity suppression. At the same time, it is necessary to conduct prospective studies that will be able to more exactly define the implication of TNF-α in the development of cardiovascular catastrophes and its inhibition in the prevention of cardiovascular events in patients with RA.

Key words: *rheumatoid arthritis, cardiovascular events, tumor necrosis factor-α, tumor necrosis factor-α inhibitors.*

Contact*: Tatiana Valentinovna Popkova* ***popkovatv@mail.ru***

Одной из основных причин летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт и внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклероза (АС) сосудов [1–3].

Данные метаанализа, включавшего более 40 тыс. пациентов с РА, свидетельствуют о повышении при этом заболевании частоты ИМ, инсульта и сердечной недостаточности в 2 раза по сравнению с общей популяцией [4]. Относительный риск (ОР) развития сердечно-сосудистых осложнений