

Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск

*А.Е. Ильина, В.Г. Барскова, Е.Л. Насонов
НИИ ревматологии РАМН, Москва*

Подагра — системное тофусное заболевание, характеризующееся отложением кристаллов моноурата натрия в различных тканях и развивающимся в связи с этим воспалением, у лиц с гиперурикемией (ГУ), обусловленной внешнесредовыми и/или генетическими факторами [1]. Заболеваемость подагрой увеличилась в несколько раз за последние десятилетия и продолжает неуклонно расти [2, 3]. Не менее 1% мужчин в западных странах страдают подагрой [4-7], которая является одной из самых частых причин воспаления суставов у мужчин среднего возраста [8, 4, 9].

Установлено, что подавляющее большинство больных подагрой (около 2/3) погибают от сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с атеросклерозом, и только менее четверти — от хронической почечной недостаточности [10, 11]. Большинство пациентов с подагрой (около 70%) имеют более двух факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По данным эпидемиологических исследований, сочетание двух, трех или более факторов у одного больного существенно повышает риск кардиоваскулярных катастроф. При этом сочетание нескольких, даже умеренно выраженных, кардиоваскулярных факторов риска прогностически более неблагоприятно, чем существенное нарастание одного кардиоваскулярного фактора [12]. По данным литературы, частота артериальной гипертензии (АГ) у больных подагрой колеблется от 36% до 41%, а в сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72% [13]. Хорошо известна ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией [14]. Во многом дислипидемию при подагре связывают с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией [15]. Нарушения липидного обмена заключаются в развитии гипертриглицеридемии, снижении сывороточной концентрации холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС-ЛВП) и увеличении апо-В, а также липопротеида (а) [16], которые ассоциируются с риском развития атеросклероза и ИБС. Результаты недавнего исследования свидетельствуют о повышенном риске развития инфаркта миокарда у пациентов с подагрой после исключения классических факторов риска (ФР) [17].

Согласно современным представлениям, атерос-

клероз относится к хроническим воспалительным заболеваниям [18, 19]. Известно, что взаимодействие кристаллов моноурата натрия с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-6, фактор некроза опухоли (ФНО)- α , хемокинов, метаболитов арахидоновой кислоты, супероксидных кислородных радикалов, протеиназ. Многие из этих «провоспалительных» медиаторов, принимающих участие в развитии подагрического артрита, имеют фундаментальное значение в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов и его осложнений [20-22].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что ожирение ассоциировано с повышением общей и сердечно-сосудистой летальности [23-26]. Растет число доказательств того, что адипокины (цитокины, вырабатываемые жировой тканью) способствуют развитию вялотекущего воспалительного состояния у лиц с ожирением, приводя к комплексу метаболических нарушений, кардиоваскулярным осложнениям и аутоиммунным воспалительным заболеваниям. Системное воспаление и продукция адипокинов рассматриваются как наиболее важные механизмы, с помощью которых жировая ткань оказывает повреждающее действие на сосудистую стенку [27-30]. Концентрация одного из адипоцитокинов — лептина повышена при ожирении и ассоциирована с сердечно-сосудистыми осложнениями независимо от индекса массы тела (ИМТ) и традиционных кардиоваскулярных ФР [29]. Лептин оказывает многочисленные эффекты на клетки сосудов: индуцирует окислительный стресс в эндотелиальных клетках, повышает продукцию моноцитарного хемоаттрактантного белка (МХБ)-1 и эндотелина-1 [31-34], вызывает миграцию, пролиферацию и гипертрофию гладкомышечных клеток (ГМК) [35]. Лептин также способствует повышенной активации и продукции цитокинов макрофагами, нейтрофилами и Т-лимфоцитами [36-38], усиливает кальцификацию клеток сосудистой стенки и ускоряет тромбообразование, повышая агрегацию тромбоцитов [39, 40]. Уровень другого адипокина — адипонектина снижен у пациентов с ожирением и сахарным диабетом [29] и повышается при похудании или фармакологической коррекции инсулинорезистентности (ИР). Мутация гена адипонектина ассоциирована с нарушенной толерантностью к глюкозе, сахарным диабетом (СД) и развитием ИБС [41].

Адипонектин повышает окисление жирных кислот и снижает синтез глюкозы в печени [42, 43], подавляет фагоцитарную активность макрофагов, а также продукцию ими ИЛ-6 и ФНО- α . Кроме того, он снижает лимфопоэз В-клеток, Т-клеточный ответ, индуцирует продукцию важных противовоспалительных факторов, таких как ИЛ-10 и антагонист рецепторов к ИЛ-1, моноцитами, макрофагами и дендритными клетками [44]. Несмотря на то, что адипонектин вырабатывается почти исключительно жировой тканью, его уровень парадоксально снижен у людей с ожирением. Это отчасти связано с тем, что ФНО- α и др. провоспалительные цитокины подавляют синтез этого адипокина при ожирении [45]. Гипоадипонектинемия ассоциирована с развитием СД 2 типа, ИБС и АГ [46]. В ряде работ показана взаимосвязь между повышенным уровнем адипонектина и увеличением концентрации СРБ [47]. В исследованиях *in vitro* выявлена его способность подавлять продукцию и активность ФНО- α в различных типах клеток, включая клетки сердечно-сосудистой системы [47]. В недавнем исследовании S. Devaraj с соавт. продемонстрирована способность адипонектина подавлять синтез и секрецию СРБ в эндотелиальных клетках аорты [48]. Получены данные о том, что он может связывать апоптозные клетки и способствовать их фагоцитозу макрофагами [49]. В исследовании S. Во и соавт. получена обратная ассоциация уровня мочевой кислоты (МК) с адипонектином, прямая – с Е-селектином [50]. Однако работы по изучению взаимосвязи между уровнем МК и концентрацией адипокинов немногочисленны. В настоящее время жировая ткань и связанное с ней воспаление вызывают пристальный интерес ученых, в этой области ведется большое количество исследований, открываются новые адипокины. Возможно, что в ближайшем будущем удастся использовать их в качестве терапевтических мишеней в лечении заболеваний, связанных с атеросклерозом, ожирением и аутоиммунитетом.

В таблице суммированы наиболее значимые по современным представлениям факторы, способствующие развитию ГУ, и, соответственно, увеличивающие риск заболевания подагрой. Среди них лидирует метаболический синдром и его компоненты: ожирение, АГ, инсулинорезистентность, дислипидемия. Распространение метаболического синдрома возрастает с каждым годом, что отчасти объясняет растущую заболеваемость подагрой [51]. Данные исследований свидетельствуют о том, что первичная заболеваемость подагрой значительно зависит от уровня МК сыворотки. Так, пятилетний кумулятивный риск развития подагры составлял 30,5% при уровне МК ≥ 590 $\mu\text{моль/л}$ (≥ 10 мг/дл) и только 0,6% при уровне МК менее 420 $\mu\text{моль/л}$ (< 7 мг/дл) [52].

В настоящее время проведено несколько крупных эпидемиологических исследований, в которых

Таблица
ПРИЧИНЫ, НАИБОЛЕЕ ЗНАЧИМО ВЛИЯЮЩИЕ НА
УРОВЕНЬ МОЧЕВОЙ КИСЛОТЫ

Причины	Номер ссылки
Избыточное употребление алкоголя	[88, 89]
Ожирение, инсулинорезистентность и метаболический синдром	[90-95]
Артериальная гипертензия	[95-102]
Повышение частоты использования диуретиков и низких доз салицилатов	[103-109]
Пожилой возраст, увеличение продолжительности жизни	[110-113]
Увеличение количества больных почечной недостаточностью и, особенно, с конечными стадиями болезней почек	[114]
Увеличение количества трансплантаций органов и, соответственно, рост циклоспорин-индуцированной подагры	[115]

установлена связь между ГУ и риском развития кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ) [53-56]. Доказано, что ГУ ассоциирована с дислипидемией, АГ, СД, инсулинорезистентностью, ожирением и связанными с атеросклерозом сердечно-сосудистыми заболеваниями [21]. Однако остается неясным, является ли ГУ причиной или следствием кардиоваскулярной патологии, отражая наличие других факторов риска, таких как АГ, дислипидемия и СД [57]. В исследовании NHANES I (the National Health and Nutrition Examination Survey) выявлена независимая связь между ГУ и ростом сердечно-сосудистой летальности. При возрастании уровня МК сыворотки крови от самого низкого (менее 321 $\mu\text{моль/л}$, или 5,4 мг/дл) к самому высокому квартилю (более 416 $\mu\text{моль/л}$, или 7 мг/дл) риск смерти от ИБС повышался на 77% у мужчин и на 300% у женщин. Увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 $\mu\text{моль/л}$) ассоциировалось со значительным увеличением летальности от КВЗ среди лиц обоего пола [58]. По данным литературы, риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни (ЦВБ) у больных АГ и ГУ повышен в 3 – 5 раз по сравнению с пациентами с АГ и нормоурикемией. Двенадцатилетнее исследование (PIUMA), в котором участвовали 1720 ранее нелеченых пациентов с АГ, также показало, что уровень МК сыворотки – сильный предиктор КВ заболеваемости и смертности [59]. У больных с сердечной недостаточностью повышение уровня МК рассматривается как показатель плохого прогноза и свидетельствует о необходимости трансплантации сердца [60]. У пациентов с ангиографически подтвержденной коронарной болезнью сердца смертность повышалась в 5 раз при увеличении МК от самого низкого к самому высокому квартилю. Повышение уровня МК на 1 мг/дл ассоциировалось с 26-ти процентным увеличением кардиоваскулярной летальности [61]. Изучение 8000 больных с диабетом 2 типа показало значительное повышение частоты инсульта при

росте уровня МК на каждый квартиль ($p < 0,001$); увеличение концентрации МК свыше 295 $\mu\text{моль/л}$ ассоциировалось с возрастанием риска фатального и не фатального инсульта (ОР 1,93, 95%ДИ, 1,30-2,86, $p=0,001$). При этом связь оставалась значимой даже после исключения других кардиоваскулярных ФР [62]. Исследование LIFE впервые показало, что у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка медикаментозное снижение МК может уменьшать кардиоваскулярный риск [63]. В то же время результаты Фремингемского исследования не выявили значительной связи между уровнем МК и кардиоваскулярной заболеваемостью [57].

Изучалась ассоциация уровня МК с поражением органов-мишеней у пациентов с АГ. Полученные результаты также неоднозначны. В ряде исследований установлена взаимосвязь ГУ с массой миокарда левого желудочка (ЛЖ) и другими маркерами органного поражения [64-67]. Другие авторы не выявили значимой ассоциации МК с массой ЛЖ, каротидными нарушениями или микроальбуминурией [68].

В отличие от популяционных данных, результаты которых в отношении независимого значения МК как ФР противоречивы, в группах больных, собранных по нозологическому принципу, установлена значимость ГУ в качестве ФР развития КВЗ и связанных с ними осложнений. Это касается не только больных подагрой, но и пациентов с другими ревматическими заболеваниями. Так, в недавнем исследовании выявлена ассоциация уровня МК с КВЗ у больных ревматоидным артритом [69]. Известна взаимосвязь между урикемией и сердечно-сосудистыми заболеваниями при системной склеродермии [70]. При этом показано, что не только кристаллы моноурата натрия, но и растворимая МК при бессимптомной ГУ может приводить к увеличению уровня воспалительных медиаторов и индуцировать пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток *in vitro* [71-73].

В настоящее время предложено несколько механизмов, объясняющих возможное участие МК в развитии КВЗ. Так, R.J. Johnson и соавт. в серии экспериментов на животных показали, что умеренное повышение МК может вызывать едва заметные гломерулотубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышению АД, при этом все изменения претерпевают обратное развитие после устранения ГУ [71, 74]. L.G. Sanchez-Lozada и соавт., изучая афферентные артериолы на крысиных моделях подагры, нашли, что высокие цифры МК могут индуцировать сосудистое повреждение, прекращавшееся при использовании аллопуринола [75]. Также показано, что ГУ вызывает констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью РАС [75-77], участвует в развитии дисфункции эндотелия [78]. Имеются данные о том, что мочевая кислота индуцирует пролиферацию сосудистых гладкомышечных кле-

ток *in vitro* [79], активируя факторы транскрипции и сигнальные молекулы, вызывая гиперэкспрессию циклооксигеназы, тромбоцитарного фактора роста и моноцитарного хемоаттрактантного белка. МК и фермент ксантиноксидаза часто выявляются в атеросклеротических бляшках [80, 81]. Свободные радикалы, встречающиеся при ГУ, стимулируют перекисное окисление липидов, ответственное за утолщение комплекса интима-медиа сонных артерий [73, 76]. 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 [82].

Результаты исследований свидетельствуют о том, что коррекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф. Одно из них — рандомизированное исследование LIFE (Losartan Intervention for Endpoint in Hypertension), в котором сравнивались лозартан, обладающий урикозурическим действием, и атенолол [83]. Мультивариационный анализ свидетельствовал о том, что в группе лозартана МК уменьшилась в среднем на 29%, при этом отмечалось снижение кардиоваскулярной заболеваемости и смертности. Клинические исследования показали, что блокатор ксантиноксидазы аллопуринол может улучшать функцию эндотелия, снижать кардиоваскулярные осложнения у пациентов, перенесших аорто-коронарное шунтирование, и улучшать кардиальную функцию у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и застойной сердечной недостаточностью [84-87].

Не вызывает сомнений необходимость тщательного контроля кардиоваскулярных ФР у пациентов с подагрой. Поскольку больные с ГУ зачастую имеют избыточный вес, дислипидемию, страдают АГ, они также нуждаются в пристальном наблюдении за состоянием сердечно-сосудистой системы. Большое количество эпидемиологических, клинических и экспериментальных данных подтверждают ассоциацию между ГУ и КВЗ. Частота и тяжесть инсульта, сердечных заболеваний и поражения почек, которые сохраняются даже после контролирования всех корригируемых кардиоваскулярных ФР, — достаточный довод, чтобы считать проводимые в настоящее время попытки кардиоваскулярной профилактики не вполне адекватными [82]. Несомненно, поиск новых терапевтических мишеней, с помощью которых можно было бы снизить частоту КВЗ, является чрезвычайно важным. Актуальным в настоящее время остается вопрос о необходимости коррекции бессимптомной ГУ. Ответ на него подскажут дальнейшие исследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Насонова В.А., Барскова В.Г. Ранние диагностика и лечение подагры — научно обоснованное требование улучшения трудового и жизненного прогноза больных. *Научно-практич. ревматол.*, 2004, 1, 5-7.
2. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 2403-6.
3. Wallace K.L., Riedel A.A., Joseph-Ridge N., Wortmann R. Increasing prevalence of gout and hyperuricemia over 10 years among older adult in a managed care population. *J. Rheumatol.*, 2004, 31, 1582-7.
4. Adams P.F., Hendershot G.E., Marano M.A. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat.*, 10, 1999, 200 p.
5. Lawrence R.C., Helmick C.G., Arnett F.C. et al. Estimates of the prevalence of arthritis and selected musculoskeletal disorders in the United States. *Arthr. Rheum.*, 1998, 41, 778-99.
6. Saag K.G., Mikuls T.R. Recent advances in the epidemiology of gout. *Curr. Rheumatol. Rep.*, 2005, 7, 235-41.
7. Terkeltaub R.A. Clinical practice. Gout. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 349, 1647-55.
8. Mikuls T.R., Saag G. New insights into gout epidemiology. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2006, 18, 199-203.
9. Roubenoff R., Klag M.J., Mead L.A. et al. Incidence and risk factors for gout in white men. *JAMA*, 1991, 266, 3004-7.
10. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout — 1971. *J. Bone Joint Surg.*, 1972, 54A, 357-72.
11. Radic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T. et al. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. *Am. J. Med.*, 1964, 37, 862-71.
12. 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.
13. Vázquez-Mellado J., Garsía C.G., Vázquez S.G. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. *J. Clin. Rheumatol.*, 2004, 10 (3), 105-9.
14. Khaodhiar L., McCowen K.C., Blackburn G.L. Obesity and comorbid conditions. *Clin. Cornestone*, 1999, 2, 3, 17-31.
15. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 1998, 57, 509-10.
16. Takahashi S., Yamamoto T., Moriwaki Y. et al. Increased concentrations of serum Lp(a) lipoprotein patients with primary gout. *Ann. Rheum. Dis.*, 1995, 54, 90-3.
17. Krishnan E., Baker J.F., Furst D.E. et al. Gout and the risk of acute myocardial infarction. *Arthr. Rheum.*, 2006, 54, 8, 2688-96.
18. Ross R. Atherosclerosis — an inflammatory disease. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340, 115-26.
19. Насонов Е.Л. Проблема атеротромбоза в ревматологии. *Вестник РАМН*, 2003, 7, 6-10.
20. Насонов Е.Л., Насонова В.А., Барскова В.Г. Механизмы развития подагрического воспаления. *Тер архив*, 2006, 6 (78), 77-84.
21. Барскова В.Г., Ильиных Е.В., Елисеев М.С., и соавт. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. *Ожирение и метаболизм*, 2006, 3(8), 40-4.
22. Schumacher H.R. Crystal-induced arthritis: an overview. *Am. J. Med.*, 1996, 100, 46S-52S.
23. Hu F.B., Willett W.C., Li T. et al. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, 2694-703.
24. Calle E.E., Thun M.J., Petrelli J.M. et al. Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N. Engl. J. Med.*, 1999, 341, 1097-105.
25. Stevens J., Cai J., Pamuk E.R. et al. The effect of age on the association between body mass index and mortality. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, 1-7.
26. van Dam R.M., Willett W.C., Manson J.E., Hu F.B. The relationship between overweight in adolescence and premature death in women. *Ann. Intern. Med.*, 2006, 145, 91-7.
27. Poirier P., Giles T.D., Bray G.A. et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2006, 26, 968-76.
28. Klein S., Burke L.E., Bray G.A. et al. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*, 2004, 110, 2952-67.
29. Berg A.H., Scherer P.E. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ. Res.*, 2005, 96, 939-49.
30. Lago F., Dieguez C., Gómez-Reino J. et al. Adipokines as emerging mediators of immune response and inflammation. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.*, 2007, 3(12):716-24.
31. Bouloumie A., Marumo T., Lafontan M. et al. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J.*, 1999, 13, 1231-8.
32. 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, 25096-100.
33. Park H.Y., Kwon H.M., Lim H.J. et al. Potential role of leptin in angiogenesis: leptin induces endothelial cell proliferation and expression of matrix metalloproteinases in vivo and in vitro. *Exp. Mol. Med.*, 2001, 33, 95-102.
34. Quehenberger P., Exner M., Sunder-Plassmann R. et

- al. *Leptin induces endothelin-1 in endothelial cells in vitro*. *Circ. Res.*, 2002, 90, 711–8.
35. 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.
36. Santos-Alvarez J., Goberna R., Sanchez-Margalet V. *Human leptin stimulates proliferation and activation of human circulating monocytes*. *Cell Immunol.*, 1999, 194, 6–11.
37. Martin-Romero C., Santos-Alvarez J., Goberna R. et al. *Human leptin enhances activation and proliferation of human circulating T lymphocytes*. *Cell Immunol.*, 2000, 199, 15–24.
38. Caldefie-Chezet F., Poulin A., Tridon A. et al. *Leptin: a potential regulator of polymorphonuclear neutrophil bactericidal action?* *Leukoc. Biol.*, 2001, 69, 414–8.
39. 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.
40. 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.
41. Araki T., Emoto M., Teramura M. et al. *Effect of adiponectin on carotid arterial stiffness in type 2 diabetic patients treated with pioglitazone and metformin*. *Metabolism*, 2006, 55, 996–1001.
42. Oh D.K. *Adiponectin in health and disease*. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007, 9, 282–9.
43. Kadowaki T. *Adiponectin and adiponectin receptors*. *Endocr. Rev.*, 2005, 26, 439–51.
44. Tilg H. *Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity*. *Nature Rev. Immunol.*, 2006, 6, 772–83.
45. Ouchi N., Walsh K. *A Novel role for adiponectin in the regulation of inflammation*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2008, 28, 1219–21.
46. Ouchi N., Kihara S., Funahashi T. et al. *Obesity, adiponectin and vascular inflammatory disease*. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2003, 14, 561–6.
47. Ouchi N., Walsh K. *Adiponectin as an anti-inflammatory factor*. *Clin. Chim. Acta.*, 2007, 380, 24–30.
48. Devaraj S., Torok N., Dasu M.R. et al. *Adiponectin decreases C-reactive protein synthesis from endothelial cells. Evidence for an adipose tissue-vascular loop*. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 2008, 28, 1368–74.
49. Takemura Y., Ouchi N., Shibata R. et al. *Adiponectin modulates inflammatory reactions via calreticulin receptor-dependent clearance of early apoptotic bodies*. *J. Clin. Invest.*, 2007, 117, 375–86.
50. Bo S., Gambino R., Durazzo M. et al. *Associations between serum uric acid and adipokines, markers of inflammation, and endothelial dysfunction*. *J. Endocrinol. Invest.*, 2008, 31(6), 499–504.
51. Saag K.G., Choi H. *Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout*. *Arthr. Res. Ther.*, 2006, 8 (suppl 1), S2.
52. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. *Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study*. *Am. J. Med.*, 1987, 82, 421–6.
53. 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.
54. 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(7), 637–44.
55. 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.
56. Niskanen L.K., Laaksonen D.E., Nyyssönen 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, 1546.
57. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. *Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study*. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 131, 7–13.
58. 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.
59. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G. et al. *Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study*. *Hypertension*, 2000, 36, 1072–8.
60. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M. et al. *Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging*. *Circulation*, 2003, 107, 1991–7.
61. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S. et al. *Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease*. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 89, 12–17.
62. Lehto S., Niskanen L., Ronnema T. et al. *Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus*. *Stroke*, 1998, 29, 635–9.
63. 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.
64. Alderman M.N., Cohen H., Madhvan S. et al. *Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients*. *Hypertension*, 1999, 34, 144–50.
65. 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.
66. Viazzi F., Parodi D., Leoncini G. et al. *Serum uric*

- acid and target organ damage in primary hypertension. *Hypertension*, 2005, 45, 991-6.
67. Iribarren C., Folsom A.R., Eckfeldt J.H. et al. Correlates of uric acid and its association with asymptomatic carotid atherosclerosis: the ARIC study. *Ann. Epidemiol.*, 1996, 6, 331-40.
 68. 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.
 69. Panoulas V.F., Millionis H.J., Douglas K.M. et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46 (9), 1466-70.
 70. Chen C.H., Chen H.A., Wang H.P. et al. Pulmonary arterial hypertension in autoimmune diseases: an analysis of 19 cases from a medical center in northern Taiwan. *J. Microbiol. Immunol. Infect.*, 2006, 39 (2), 162-8.
 71. 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.
 72. Leyva F., Anker S., Godslund I.F. et al. Uric acid in chronic heart failure: a marker of chronic inflammation. *Eur. Heart J.*, 1998, 19, 1814-22.
 73. 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.
 74. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H. et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am. J. Hypertens.*, 2005, 18, 431-40.
 75. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. *Am. J. Physiol.*, 2002, 283, F1105-F1110.
 76. Mazzali M., Kanellis J., Han L. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am. J. Physiol.*, 2002, 282, F 991-F997.
 77. Saito I., Saruta T., Kondon K. et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 1978, 26, 241-7.
 78. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J. et al. Effect of local hyperuricemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 2000, 49, 511.
 79. 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.
 80. Suarna C., Dean R.T., May J. et al. Human atherosclerotic plaque contains both oxidized lipids and relatively large amounts of alpha-tocopherol and ascorbate. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 1995, 15, 1616-24.
 81. 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.
 82. 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.
 83. Hoiegggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. *Kidney Int.*, 2004, 65, 1041-9.
 84. Doehner V., Schoene N., Rauchhaus M. et al. Effects of xantine oxidase inhibition with allopurinol on endothelial function and peripheral blood flow in hyperuricemic patients with chronic heart failure: results from 2 placebo-controlled studies. *Circulation*, 2002, 105, 2619-24.
 85. Coghlan J.G., Flitter W.D., Clutton S.M. et al. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1994, 107, 248-56.
 86. Weimert N.A., Tanke W.F., Sims J.J. Allopurinol as a cardioprotective during coronary artery bypass graft surgery. *Ann. Pharmacother.*, 2003, 37, 1708-1711.
 87. Cappola T.P., Kass D.A., Nelson G.S. et al. Allopurinol improves myocardial efficiency in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation*, 2001, 104, 2407-11.
 88. Drum D.E., Goldman P.A., Jankowski C.B. Elevation of serum uric acid as a clue to alcohol abuse. *Arch. Intern. Med.*, 1981, 141, 477-9.
 89. Sharpe C.R. A case-control study of alcohol consumption and drinking behavior on patients with acute gout. *Can. Med. Assoc. J.*, 1984, 131, 563-7.
 90. Bedir A., Topbas M., Tanyeri F. et al. Leptin might be a regulator of serum uric acid concentrations in human. *Jpn. Heart J.*, 2003, 44, 527-36.
 91. Camus J.P. Goutte, diabete, hyperlipemie: un trisyndrom metabolique. *Rev. Rhumatol.*, 1966, 33, 10-4.
 92. 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, 742-8.
 93. Dessein P.H., Shipton E.A., Stanwix A.E. et al. Beneficial effects of weight loss associated with moderate calorie/carbohydrate restriction, and increased proportional intake of protein and unsaturated fat on serum urate and lipoprotein levels in gout: a pilot study. *Ann. Rheum. Dis.*, 2000, 59, 539-43.
 94. Fam A.G. Gout, diet, and the insulin resistance syndrome. *J. Rheumatol.*, 2002, 29, 1350-5.
 95. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J. Rheum.*, 2000, 27, 1045-50.
 96. Alper A.B., Chen W., Yau L. et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*, 2005, 45, 34-8.
 97. Grodzicki T., Palmer A., Bulpitt C.J., Incidence of dia-

- betes and gout in hypertensive patients during 8 year of follow-up. J. Hum. Hypertens., 1997, 11, 583-5.*
98. 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.*
 99. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? *Hypertension, 2003, 41, 1183-90.*
 100. 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, 1101-6.*
 101. Tykarski A. Evaluation of renal handling of uric acid in essential hypertension: hyperuricemia related to decreased urate secretion. *Nephron, 1991, 59, 364-8.*
 102. Breckenridge A. Hypertension and hyperuricaemia. *Lancet, 1966, 1, 15-8.*
 103. Aronoff A. Acute gouty arthritis precipitated by chlorothiazide. *N. Engl. J. Med., 1960, 262, 767-9.*
 104. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am. J. Med., 1987, 82, 421-6.*
 105. Grodzicki T., Palmer A., Bulpitt C.J. Incidence of diabetes and gout in hypertensive patients during 8 year of follow-up. *J. Hum. Hypertens., 1997, 11, 583-5.*
 106. Lane P. Drug-induced gout. *Br. Med. J., 1960, 2, 1383-4.*
 107. Laragh J.H., Heinemann H.O., Demartini F.F. Effect of chlorothiazide on electrolyte transport in man; its use in the treatment of edema of congestive heart failure, nephrosis, and cirrhosis. *JAMA, 1958, 166, 145-52.*
 108. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. Community based epidemiological study on hyperuricemia and gout in Kin-Hu, Kinmen. *J. Rheum., 2000, 27, 1045-1050.*
 109. Oren B.G., Rich M., Belle M.S. Chlorothiazide (Diuril) as a hyperuricacidemic agent. *JAMA, 1958, 168, 2128-9.*
 110. Arromdee E., Michet C.J., Crowson C.S. et al. Epidemiology of gout: is the incidence rising? *J. Rheumatol., 2002, 29, 2403-6.*
 111. Adams P.F., Hendershot G.E., Marano M.A. Current estimates from the National Health Interview Survey, 1996. *Vital Health Stat. 10, 1999, 200p.*
 112. Fam A.G. Gout in the elderly: clinical presentation and treatment. *Drug Aging, 1998, 13, 229-43.*
 113. Troen B.R. The biology of aging. *Mt. Sinai J. Med., 2003, 70, 3-22.*
 114. US Renal Data System. *USRDS 1999 annual data report. Bethesda (MD): National Institute of Health (US), National Institute of diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 1999.*
 115. Ahn K.J., Kim Y.S., Lee H.C. et al. Cyclosporine-induced hyperuricemia after renal transplant: clinical characteristics and mechanisms. *Transplant. Proc., 1992, 24, 1391-92.*

Поступила 03.09.08