

**Выводы.** Учитывая влияние артериальной гипертензии и активности РА на развитие атеросклеротического поражения сосудов по данным МСКТ, категория пациентов с РА нуждается в тщательном мониторинге артериального давления и выраженности системного воспаления, включающем динамическое определение уровня высокочувствительного СРБ и оценку активности артрита с использованием индекса DAS28, с целью максимально ранней коррекции проводимой терапии. При стратификации риска и обследовании пациентов с РА необходимо использование дополнительного лабораторного маркера ПНУП ввиду его прогностического значения в отношении выраженности атеросклеротического процесса в коронарных сосудах.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study / A. Naranjo [et al.] // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol.10, No.2. – P.30.
2. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study / H. Maradit-Kremers [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol.52, No.2. – P.402–411.
3. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis / Z.Szekanecz [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. – Vol.1108. – P.349–358.
4. Veldhuijzen van Zanten, J.J. Inflammation, carotid intima-media thickness and atherosclerosis in rheumatoid arthritis / J.J.Veldhuijzen van Zanten, G.D.Kitas // *Arthritis Res. Ther.* – 2008. – Vol.10, No.1. – P.102.
5. Daniels, L.B. Natriuretic Peptides and Assessment of Cardiovascular Disease Risk in Asymptomatic Persons / L.B.Daniels // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* – 2010. – Vol.4, No.2. – P.120–127.
6. Hall, C. NT-ProBNP: the mechanism behind the marker / C.Hall // *J. Card. Fail.* – 2005. – Vol.11, No.5. – P.81–83.

## ПОДАГРА И АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ. РОЛЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

<sup>1</sup>Э.А.Михневич, <sup>1</sup>С.Е.Алексейчик, <sup>1</sup>Т.А.Гончарик, <sup>2</sup>Е.А.Мытник

УО «Белорусский государственный медицинский университет»,  
г.Минск, Республика Беларусь  
Центральная районная поликлиника №19, г.Минск, Республика Беларусь

*Роль гиперурикемии (ГУЕ) в развитии артериальной гипертензии (АГ) остается объектом дискуссий. Задачами исследования стали определение факторов, участвующих в формировании АГ при подагре, и ассоциаций между урикемией и некоторыми факторами риска и тяжести АГ. Среди 405 пациентов с подагрой только у 63 человек не было АГ (группа АГ-), характеристики указанных лиц сравнивались с группой пациентов с первичной подагрой и сопутствующей АГ (группа АГ+). В ходе исследования было установлено, что развитие АГ при подагре ассоциировано с метаболическим синдромом, а также с ИБС. Прямая роль ГУЕ в этом процессе не была подтверждена.*

**Ключевые слова:** гиперурикемия, подагрический артрит, артериальная гипертензия, тофусы, метаболический синдром.

Одним из наиболее частых коморбидных состояний при подагре является артериальная гипертензия (АГ), частота которой среди пациентов с подагрой значительно выше, чем в общей популяции и колеблется от 36% до 74% пациентов по данным различных источников [1, 4]. Взаимосвязь АГ с гиперурикемией (ГУЕ) особенно в последнее время является предметом интенсивного изучения и дискуссий в связи с высоким риском развития у этой категории пациентов сердечно-сосудистых осложнений и хронической болезни почек [2, 7].

Тесная патогенетическая связь ГУЕ с АГ была продемонстрирована в ряде экспериментальных работ. Так, было показано, что умеренное изолированное повышение уровня мочевой кислоты (МК) крови может приводить к структурным повреждениям в почках, способствующим активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышению артериального давления (АД) [10, 11]. При этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУЕ.

Предполагается и прямое повреждающее действие МК на сосудистую стенку [12]. Установлено, что избыток МК крови вызывает ингибирование базального и сосудистого эндотелиальных факторов роста с последующим развитием дисфункции эндотелия, в том числе и в почечных клубочках, представляя собой один из приоритетных механизмов развития уратной нефропатии.

Также установлена способность МК воздействовать на активацию провоспалительных цитокинов, способствующих пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки [5]. При введении аллопуринола уровень цитокинов снижался параллельно уровню МК крови.

Клинические исследования показали, что ГУЕ играет роль в формировании эссенциальной АГ у лиц молодого возраста. [6, 3]. Однако с увеличением возраста таких связей не находят. Доказательством участия ГУЕ в генезе АГ явилось то, что у подростков с впервые выявленной АГ и ГУЕ применение только аллопуринола приводило к статистически значимому снижению АД [8]. В то же время не все исследования обнаружили взаимосвязи между ГУЕ и развитием АГ. Forman J. объясняет отсутствие взаимосвязей между уровнем МК и формированием АГ тем, что у мужчин в возрасте старше 60 лет развитие АГ происходит вследствие других механизмов: повышения активности РАС в почках, вазоконстрикции почечных сосудов, атеросклероза магистральных сосудов [9].

Не остаётся сомнений по поводу участия МК в механизмах развития АГ, тем не менее, много вопросов ещё остаётся неясными.

**Целью настоящего исследования** было определение признаков подагры, ассоциированных с АГ, изучение связей между уровнем урикемии и некоторыми параметрами, определяющими тяжесть и риск АГ, а также определение факторов риска, связанных с формированием АГ при первичной подагре.

**Материалы и методы.** В исследование были включены 405 пациентов с подагрическим артритом (ПА), находившихся на лечении во 2-й городской клинике г.Минска за период с 2009 по 2012г. Всем пациентам был выставлен диагноз подагры на основании классификационных критериев ПА (ACR, 1977) [14]. Мужчины составили 83%. Возраст больных на момент поступления в стационар составлял в среднем  $56,6 \pm 7,1$  лет. Длительность подагры составляла  $8,4 \pm 6,8$  лет, а средняя продолжительность последнего обострения –  $18,3 \pm 11,6$  дней.

Критерии включения в исследование: суставная подагра длительностью не менее 3 лет без АГ

в анамнезе и применения гипотензивных препаратов, возраст не более 60 лет. Критерии исключения из исследования: впервые выставленный диагноз подагры, включая подагру менее трех лет, тяжёлая органная патология, сопутствующие инфекции, злокачественные новообразования.

Среди 405 пациентов только 15,6% ( $n = 63$ ) пациентов не имели АГ в анамнезе, не принимали гипотензивных препаратов, за время амбулаторного наблюдения и за время госпитализации не было зарегистрировано повышения АД.

Для выполнения поставленных задач были отобраны 63 пациента, страдающие подагрой и не имеющие АГ (группа АГ-) и 63 пациента с первичной подагрой и с сопутствующей АГ, появившейся не менее 5 лет после дебюта подагры (группа АГ+). Подбор пациентов в группе АГ+ проводился так, чтобы группы были сравнимы по полу, возрасту и длительности заболевания подагрой. Характеристика пациентов обеих групп представлена в табл. 1 и 2. Мы сравнили признаки подагры между группами, включившие анамнестические, клинические и лабораторно-инструментальные данные, а также некоторые факторы риска и тяжести АГ. Был проведён корреляционный анализ между уровнем урикемии, с одной стороны, и некоторыми факторами риска и тяжести АГ в группах, выбранных для сравнения, с другой стороны. В качестве анализируемого уровня МК крови взято среднее значение от двух его показателей.

**Статистика.** Полученные данные были подвергнуты статистической обработке с использованием прикладных пакетов программы STATISTICA (версия 10,0). С учётом того, что большинство показателей не отвечает нормальному распределению, при изучении взаимосвязей качественных и количественных показателей для сопоставления групп были в основном использованы непараметрические методы вариационной статистики. Для сравнения таких показателей в двух независимых группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Оценка различия между независимыми выборками по частоте исследуемого признака на основе точного критерия Фишера и теста  $\chi^2$ . Для выявления зависимостей использовался корреляционный анализ по Спирмену и Краскелл-Уоллису. Статистическую значимость различий констатировали при вероятности справедливости нулевой гипотезы менее 0,05% ( $p < 0,05$ ). Относительный риск высчитывался по формуле с учётом ДИ 95%. Для определения референтного интервала использовали ROC-анализ, рассчитывали площадь кривой, чувствительность, специфичность и ОШ.

Таблица 1

## Распределение признаков подагры в сравниваемых группах

Признаки подагры	1-я группа (АГ-) n=63	2-я группа (АГ+) n=63
Возраст годы ± SE	56,7± 11,3	59,09 ± 9,93
Длительность подагры годы ±SE	8,3 ± 7,4	9,3 ± 8,2
Длительность последнего обострения дни ± SE	16,7± 14,3	16,6±17,4
Поражение 1 ПФС	43	39
Полиартрит	U	18
Тофусы подкожные и в/кожные	25	38*
Нефролитиаз	16	20
Рентген-признаки	29	36
<b>Лабораторные данные</b>		
Гиперурикемия	53	57
Повышение СОЭ	42	51
Повышение СРБ	28	24

\* – достоверность различий  $p < 0,05$

**Результаты и обсуждение.** При сравнении признаков подагры между группами выявлено преобладание в группе АГ+ подкожных и внутрикожных тофусов (ОШ = 2,31; ДИ 95% 1,60–3,33,  $p < 0,05$ ) (табл.1).

При проведении ROC-анализа выявлена статистически значимая разница между группами в

количестве болезненных суставов: при поражении 3 и более суставов увеличивался риск развития АГ (AUC = 0,634; Чувст. – 47,6%, Специф. – 77,8%; ОШ – 2,54; ДИ95% 1,40–4,62;  $p = 0,029$ ). Итак, у пациентов с подагрой АГ ассоциируется с наличием тофусов и количеством болезненных суставов. Такие результаты получе-

Таблица 2

## Сравнительный анализ факторов риска и тяжести АГ в группах

Факторы риска АГ	1-я группа АГ+ n=63	2-я группа АГ- n=63	Достоверность различий
Возраст, n М>55 лет и Ж>65 лет	16	22	-
Курение	35	41	-
Общий холестерин > 5,0 ммоль/л п	42	54	$p < 0,05$
Триглицериды > 1,7 ммоль/л, n	26	15	$p < 0,05$
Гликемия плазмы натощак > 5,5 ммоль/л, n	40	34	-
Абдоминальное Ожирение (окружность талии М>102 см Ж>88 см), n	19	16	-
Метаболический синдром, n	35	20	$p < 0,01$
Сахарный диабет и НТГ, n	12	4	$p < 0,05$
<b>Бессимптомное поражение органов-мишеней:</b> Низкий клиренс креатинина (<60 мл/мин)	3	9	-
ЭКГ-признаки ГЛЖ (индекс Соколова-Лайона>38 мм, индекс Корнелла>2440 мм x мс), n	18	11	-
<b>Ассоциированные клинические состояния: ИБС</b>	22	11	-
ОНМК, ТИА, n	3	1	-
ИМ в анамнез, n	0	1	-
ХСН 1-3 ФК, n	23	14	-

Факторы, ассоциированные с возникновением АГ у пациентов, страдающих первичной подагрой

Патология	ОШ	ДИ 95%	Достоверность различий
Сахарный диабет и НТГ	3,47	2,45-4,91	P=0,032
ИБС	2,54	1,82-3,54	P=0,014
Триглицериды крови >1,7ммоль/л	2,97	2,04-4,32	P=0,037
Метаболический синдром	2,69	1,89-3,82	P=0,007

ны и другими исследованиями [3]. Данные клинические проявления подагры отражают состояние её активности и, как правило, свидетельствует в пользу стойкой и неконтролируемой ГУЕ, насыщении органов и тканей организма кристаллами моноурата натрия. Это косвенно подтверждает роль ГУЕ в генезе АГ.

При сравнении средних уровней МК крови между обеими группами различие оказалось статистически незначимым ( $576 \pm 180$  мкмоль/л и  $537 \pm 123$  мкмоль/л,  $p > 0,05$ ), так же как и количество пациентов с ГУЕ незначительно отличалось между группами ( $\chi^2 = 0,52, p > 0,05$ ). При проведении ROC-анализа уровня урикемии невозможно было определить референтный интервал (AUC = 0,549;  $p = 0,250$ ; Ч = 58,7%; С = 55,6%), в связи с чем уровень урикемии не явился в нашем исследовании прямым фактором риска развития АГ у пациентов с подагрой.

При сравнении факторов риска и тяжести АГ в обеих группах было обнаружено значительно меньшее количество случаев сахарного диабета (СД) и нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) в группе АГ-, чем в группе АГ+ ( $\chi^2=4,43, p < 0,05$ ) (табл.2). У пациентов с АГ отмечалось больше случаев гипертриглицеридемии в сравнении с пациентами, не имеющими АГ ( $\chi^2=4,37, p < 0,05$ ), а также и в целом метаболического синдрома ( $\chi^2=7,26, p < 0,01$ ). Количество случаев ИБС также статистически значимо преобладало у пациентов с АГ ( $\chi^2=4,97, p < 0,05$ ). Интересным представляется факт, что в группе подагриков без АГ чаще наблюдалась гиперхолестеринемия ( $\chi^2=6,3, p < 0,05$ ).

При проведении корреляционного анализа между уровнем МК в крови и параметрами риска и тяжести АГ у пациентов с АГ была установлена слабая положительная статистически значимая корреляционная связь между уровнем МК крови и уровнем триглицеридов крови ( $p = +0,28, p < 0,001$ ), что может отражать однонаправленные изменения МК и триглицеридов как компонентов метаболического синдрома. У пациентов без

АГ слабые положительные статистически значимые связи также выявлены между уровнем МК и уровнем креатинина крови ( $p = +0,360, p < 0,001$ ), что показывает наличие связи урикемии и функционального состояния почек по-видимому в отсутствие влияния АГ на него. Кроме этого, у этих же пациентов установлена положительная корреляционная связь между уровнем МК и уровнем холестерина крови ( $p = +0,364, p < 0,01$ ).

Данные, полученные при оценке шансов, указывают на увеличение риска развития АГ у пациентов с подагрой при наличии метаболического синдрома в целом, а также таких его компонентов как СД и НТГ, гипертриглицеридемия. Риск появления АГ усиливается также в присутствии у пациентов ИБС (табл. 3). Функциональное состояние почек, а именно, уровень креатинина (AUC = 0,531;  $p = 0,337$ ; Ч = 52,4%; С = 63,5%) и клиренс креатинина (AUC = 0,507;  $p = 0,464$ ; Ч = 38,1%; С = 76,4%) не явились в нашем исследовании факторами риска развития АГ у пациентов с подагрой (при проведении ROC-анализа невозможно определить референтный интервал).

Проведенное исследование не подтвердило прямого влияния ГУЕ в развитии АГ у пациентов с подагрой, что может объясняться тем, что другие механизмы формирования АГ играют более значимую роль, чем ГУЕ.

#### Выводы:

1. Среди клинического контингента пациентов, страдающих подагрой, только у 15,6% пациентов не выявлялась АГ. Роль гиперурикемии, как фактора, имеющего прямое влияние на развитие АГ при первичной подагре, в нашей работе не подтвердилась. В то же время клиническая активность подагры, проявляющаяся преобладанием тофусов и количеством болезненных суставов у пациентов с АГ, говорит о неконтролируемой и стойкой гиперурикемии, и может косвенно свидетельствовать о роли МК в генезе АГ при подагре.

2. Развитие АГ у пациентов с подагрой, по данным нашего исследования, ассоциировано с наличием таких патологических состояний, как сахарный диабет и НТГ гипертриглицеридемия и метаболический синдром в целом. Сопутствующая ИБС также является фактором риска формирования АГ при подагре.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Клинова Е., Оттева Э., Гарбузова О. и др. оценка параметров артериальной ригидности у больных подагрой и артериальной гипертензией. Научно-практическая ревматология. 2010;6:40-45.
2. Маркелова Е., Елисеев М., Барскова В. Артериальная гипертензия у больных подагрой: основы патогенеза, клиническое значение, диагностика. Современная ревматология. 2012;4:с.23-30.
3. Халфина Т., макудова А. клиническая взаимосвязь артериальной гипертензии и подагры. Клинич. нефрология. 2011;6:42-44.
4. Choi H., Soriano L., Zhang Y. [et al.] Antihypertensive drugs and risk of incident gout among patients with hypertension. BMJ.2012;344: d8190.
5. Corry D., Eslamy P., Jamamoto K. [et al.]Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system, J. Hypertension 2008; 26:269-275.
6. Feig D., Jonson R. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. Hypertension 2003; 42: 247-252.
7. Feig D., Kang D., Jonson R. Uric acid and cardiovascular risk N. Engl. J. Med.2008;359: 1811-21.
8. Feig D., Soletsky B., Jonson R. Effect on blood pressure of adolescents with new diagnosed essential hypertension: A randomized trial. J. A. M. A. 2008; 300: 924-932.
9. Fourman J., Choi H., Curhan G. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. J. Am. Soc. Nephrol. 2007; 18: 287-292.
10. Jonson R., Kang D., Feig D. [et al.] Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41:1183-90.
11. Jonson R., Rodriguez-Iturbe B., Kang D. [et al.] An unifying for essential hypertension. Am. J. Hypertension. 2003; 41: 1183-90.
12. Rannelis J., Kang D. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation, and vascular disease. Semin. Nephrol. 2005;25:39-42.
13. Pertstein T., Guminiar O. Uric acid and the development of hypertension: The Normative Aging Study. Hypertension 2006; 48:1031-1036.
14. Wallace S.I., Robinson H., Masi A.T., Decker J.L., McCarty D.J., Yi1/4 T-F. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of primary gout. Arthritis Rheum 1977;20:895-900.

#### GOUT AND ARTERIAL HYPERTENSION. ROLE OF HYPERURICEMIA IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Mikhnevich E.A.<sup>1</sup>, Aleksejchik S.E.<sup>1</sup>,  
<sup>1</sup>Goncharik T.A.<sup>1</sup>, Mytnik E.A.<sup>2</sup>

Belarusian State Medical University. Minsk, Republic of Belarus

Central District Polyclinic No.19, Minsk, Republic of Belarus

The role of hyperuricemia (HUE) remains a subject of the discussion in the development of arterial hypertension (AH). The objects of the study were to determine the factors participating in the formation of AH in gout and the associations between uricemia and certain AH risk factors and severity parameters. There were only 63 patients without AH (group AH-) among 405 patients with gout characteristics of whose were compared with a group of patients with primary gout and concomitant AH (group AH+). We found that the development of AH in patients with gout was associated with metabolic syndrome as well as ischemic heart disease. The direct role of HUE in this process was not confirmed.

Keywords: hyperuricemia, gouty arthritis, arterial hypertension, tophus, metabolic syndrome.