

# Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой

Е.И. Маркелова, М.С. Елисеев, Т.В. Попкова, Е.В. Ильиных, С.И. Глухова, **В.Г. Барскова**

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»  
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34А

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology  
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe Highway, 34A

**Контакты:** Маркелова Евгения Иннокентьевна,  
evgenia-i.m@yandex.ru

**Contacts:** Eugenia Markelova,  
evgenia-i.m@yandex.ru

**Поступила** 07.09.2020,  
**Принята** 13.11.2020

**Цель** исследования — оценить влияние различных факторов риска на развитие артериальной гипертензии у больных подагрой.

**Материал и методы.** В исследование включено 286 мужчин с диагнозом подагра, соответствующим критериям S.L. Wallace. Всем пациентам проведено стандартное клиническое обследование, определялся уровень общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, холестерина липопротеинов высокой плотности, С-реактивного белка, мочевой кислоты, креатинина. Оценивались факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: отягощенный семейный анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям, индекс массы тела (ИМТ), наличие абдоминального ожирения, сахарного диабета, курение, злоупотребление алкоголем, малоподвижный образ жизни. Рассчитывалось отношение шансов (ОШ) развития артериальной гипертензии у больных подагрой и 95% доверительный интервал (ДИ).

**Результаты.** В зависимости от наличия артериальной гипертензии больные были разделены на две группы: в первую вошли 244 (85%) пациента с артериальной гипертензией, во вторую — 42 (15%) пациента без данного заболевания. В первой группе пациенты были старше, имели большую длительность подагры и большее количество пораженных суставов, чем во второй (медиана возраста составила соответственно 52,3 [44,5; 61,1] и 41,9 [38,3; 50,1] года ( $p < 0,01$ ), длительности болезни — 6,7 [3,9; 13,7] и 4,5 [3; 7,9] года ( $p < 0,01$ ), суставного счета — 8 [4; 12] и 5 [3; 9] ( $p < 0,01$ )). В I группе по сравнению со II чаще встречался отягощенный семейный анамнез раннего развития артериальной гипертензии (68,3 и 48,8% соответственно), абдоминальное ожирение (55,3 и 33,3%), нефролитиаз (71 и 54,7%), внутрикостные тофусы (48 и 21%), ( $p < 0,05$ ). Также у больных I группы был выше индекс массы тела (30,2 [27,4; 33,1] и 27,9 [26,3; 30,5] кг/м<sup>2</sup>) и уровень СРБ (12,7 [5,84; 19,2] и 7,8 [3,7; 16,4] мг/л), ( $p < 0,05$  во всех случаях). Не выявлено различий сыровоточного уровня мочевой кислоты, липидного профиля, частоты курения и сахарного диабета.

Влияние факторов риска оценивалось с помощью вычисления отношения шансов (ОШ) и графиков форест-плот. У больных подагрой выявлена связь с развитием артериальной гипертензии следующих параметров: абдоминального ожирения (ОШ — 5,54, 95% ДИ: 2,25–13,61), ожирения по ИМТ (ОШ — 5,87; 95% ДИ: 1,86–18,52), семейного анамнеза артериальной гипертензии (ОШ — 2,71; 95% ДИ: 1,35–5,43), длительности подагры более 10 лет (ОШ — 2,61; 95% ДИ: 1,32–5,15), возраста дебюта подагры старше 35 лет (ОШ — 3,04; 95% ДИ: 1,51–6,13), внутрикостных тофусов (ОШ — 3,17; 95% ДИ: 1,43–7,01), хронической болезни почек в анамнезе (ОШ — 18,89; 95% ДИ: 1,14–312,95), сыровоточного уровня СРБ (ОШ — 2,29; 95% ДИ: 1,11–4,73).

**Заключение.** У большинства больных подагрой (85%) была выявлена артериальная гипертензия. Обнаружена связь ожирения, отягощенного семейного анамнеза раннего развития артериальной гипертензии, длительно-сти подагры более 10 лет, возраста старше 35 лет, наличия внутрикостных тофусов, сыровоточного уровня СРБ с увеличением риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой.

**Ключевые слова:** подагра, артериальная гипертензия, факторы риска

**Для цитирования:** Маркелова ЕИ, Елисеев МС, Попкова ТВ, Ильиных ЕВ, Глухова СИ, Барскова ВГ.

Распространенность и факторы риска развития артериальной гипертензии у пациентов с подагрой. *Научно-практическая ревматология.* 2020;58(6):701–707.

## PREVALENCE AND RISK FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION IN PATIENTS WITH A GOUT

Eugenia I. Markelova, Maxim S. Eliseev, Tatiana V. Popkova, Ekateriina V. Ilinykh, Svetlana I. Glukhova, **V.G. Barskova**

**Background.** Cardiovascular diseases (CVD) is the leading cause of death for gout. Arterial hypertension is a proven CVD risk factor (CVD-RF).

**Objective.** To assess the factors influencing on development of an arterial hypertension in patients with a gout.

**Subjects and methods.** 286 male patients fulfilling Wallace proposed criteria for gout were included in the study: age 51.2 [42.8; 59.4] years, disease duration — 6.2 [3.8; 12.1] years, number of joints involved during disease course — 7 [4; 12], subcutaneous tophi — in 35% of patients, intraosseous tophi — in 44%, nephrolithiasis — in 69%, abdominal obesity — in 71%. All patients underwent standard clinical examination, C-reactive protein (CRP), total cholesterol, triglycerides, low and high density lipoproteins, serum uric acid, serum creatinine, smoking, family history of arterial hypertension, body mass index (BMI), diabetes mellitus was performed by standard procedure. We estimated the adjusted odds ratio (OR) and 95% confidence interval (95% CI).

**Results.** There were two groups of patients with arterial hypertension diagnosed on clinical data: group 1 (with arterial hypertension) — 244 (85%) patients, group 2 (without arterial hypertension) — 42 (15%) patients. The group 1 patients were older (52.3 [44.5; 61.1] vs 41.9 [38.3; 50.1] years old), had longer duration of gout (6.7 [3.9; 13.7] vs 4.5 [3; 7.9]), a higher number of joints involved during disease course (8 [4; 12] vs 5 [3; 9]). The frequency of family history of arterial hypertension (68.3 vs 48.8%), abdominal obesity (55.3 vs 33.3%), nephrolithiasis (71 vs 54.7%), intraosseous tophi (48 vs 21%) was higher in group 1 as compared with group 2,  $p < 0,05$ . BMI and CRP level was higher in group 1 compared with group 2: 30.2 [27.4; 33.1] vs 27.9 [26.3; 30.5] kg/m<sup>2</sup>, and 12.7 [5.84; 19.2] vs 7.8 [3.7; 16.4] mg/l, respective-

ly,  $p < 0.05$ . We did not find differences of lipid profile, serum uric acid, and serum creatinine level in groups 1 and 2. We also did not find differences the frequency of smoking, diabetes mellitus, subcutaneous tophi in both groups.

Abdominal obesity (OR – 1.247; 95% CI: 1.063–1.462), family history of arterial hypertension (OR – 2.8; 95% CI: 1.5–5.4), disease duration more than 10 years (OR – 4.5; 95% CI: 1.1–19.4), intraosseous tophi (OR – 3.0; 95% CI: 1.4–6.4), increased the risk for arterial hypertension in patients with a gout.

**Conclusion.** The majority (85%) of patients with gout had arterial hypertension. Abdominal obesity, family history of arterial hypertension, disease duration more than 10 years, intraosseous tophi were associated with an increased risk of arterial hypertension in patients with a gout.

**Keywords:** gout, arterial hypertension, risk factors

**For citation:** Markelova EI, Eliseev MS, Popkova TV, Ilinykh EV, Glukhova SI, Barskova VG. Prevalence and risk factors influencing the development of arterial hypertension in patients with a gout. *Nauchno-Practicheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2020;58(6):701–707 (In Russ.).

**doi:** 10.47360/1995-4484-2020-701-707

Подагра – воспалительный артрит, обусловленный отложением кристаллов моноурата натрия в суставах и других органах, чаще встречающийся у мужчин и лиц пожилого возраста [1, 2], распространенность которого варьирует от 0,1 до 10% вследствие различий в критериях диагностики и особенностей изучаемой популяции [3].

Подагра ассоциирована с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета (СД) и метаболического синдрома (МС), включая его компоненты [4–8]. Наиболее часто выявляемой сердечно-сосудистой патологией у данной категории пациентов является артериальная гипертензия (АГ). Данные большой выборки мужчин и женщин в США показали, что 74% больных подагрой имели АГ [4]. По результатам ретроспективного анализа сопутствующих заболеваний у пациентов с диагнозом подагры в Германии, Великобритании, США и Франции частота АГ также была самой высокой среди сердечно-сосудистых событий, варьируя от 3,23 (Великобритания) до 20,27 (США) на 100 пациенто-лет. [5]. По данным Стокгольмского исследования, АГ выявлялась у 54,4% мужчин и 67,9% женщин, страдающих подагрой [6]. Подобные сведения получены и в других работах, в том числе в крупном исследовании китайской популяции в Гонконге [9].

Однако вклад высокого сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) в механизм развития АГ до конца не изучен. В ряде исследований показано, что гиперурикемия ассоциируется с АГ. В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention) у мужчин, имевших нормальный уровень артериального давления (АД), повышение в дальнейшем сывороточного уровня МК более 7 мг/дл было связано с увеличением риска АГ до 80% [10]. Во Фрамингемском исследовании повышение сывороточного уровня МК на 1,3 мг/дл ассоциировалось с достоверным увеличением риска развития АГ [11]. Метаанализ 18 проспективных когортных исследований показал, что гиперурикемия связана с увеличением риска АГ на 41%, а каждое повышение уровня МК на 1 мг/дл ассоциировалось с увеличением риска на 13% [12]. Высокий сывороточный уровень МК наблюдался у 90% подростков с первичной АГ, причем уровень МК коррелировал как с систолической, так и с диастолической АГ [13, 14].

Роль МК в развитии АГ до конца не выяснена. В исследованиях *in vivo* продемонстрировано, что на начальном этапе высокий уровень МК в сыворотке крови индуцирует почечную вазоконстрикцию за счет активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелиальной дисфункции, обусловленных снижением уровня оксида азота в области плотного пятна юкстагломерулярного аппарата. На этом этапе АГ является солерезистентной и может компенсироваться снижением сывороточного

уровня МК. В более поздней стадии гиперурикемия индуцирует активацию локальной РААС, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и активацию медиаторов воспаления [15, 16]. Прогрессирующее микрососудистое поражение почек ассоциировано с аферентным артериосклерозом, интерстициальным фиброзом. Таким образом, АГ становится солезависимой и почечно-зависимой [15 – 17]. Поскольку МК стимулирует продукцию С-реактивного белка (СРБ) и ингибирует пролиферацию эндотелия, что приводит к эндотелиальной дисфункции в результате воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки, обсуждается вклад воспаления в развитие АГ [18]. По данным Y. Zhou и соавт. [19], МК индуцирует воспаление в почках путем рекрутирования Т-клеток и макрофагальной инфильтрации, а также экспрессии провоспалительных цитокинов и хемокинов [19]. В пользу участия гиперурикемии в развитии АГ свидетельствует положительное действие уратснижающей терапии (аллопуринола и фебуксостата) на АД. [20, 21]. Полагали, что этот эффект был, прежде всего, обусловлен улучшением эндотелиальной функции на фоне уменьшения окислительного стресса [22, 23]. В то же время R.J. Johnson и соавт. [24] обнаружили снижение систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД параллельно нормализации уровня МК, после назначения урикозолитика – пеглотиказы (рекомбинантная уриказа млекопитающих). Это наблюдение подтверждает гипотезу, что сывороточный уровень МК может оказывать прямое влияние на АД. Таким образом, АГ у больных подагрой является наиболее часто выявляемой и значимой сердечно-сосудистой патологией. В то же время высокое АД, как САД, так и ДАД, связано с высоким риском развития ССЗ и смерти [25], что предопределяет необходимость своевременной диагностики АГ у пациентов, страдающих подагрой.

**Цель исследования** – оценить связь АГ с другими факторами риска (ФР) развития ССЗ и ее распространенность в выборке больных мужского пола, жителей Москвы и Московской области.

## Материалы и методы

Исследование представляет собой ретроспективный анализ базы данных, включающей 286 мужчин с подагрой, обратившихся в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой в период с 2001 г. по 2005 г., жителей Москвы и Московской области. В исследование включены пациенты старше 18 лет с диагнозом подагры, соответствующим критериям S.L. Wallace [26].

Пациентам проводили офисное измерение АД по методу Короткова, в положении сидя, после 5 минут отдыха, 3 раза с 1–2-минутными интервалами. АГ диагностировали

при САД  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или ДАД  $\geq 90$  мм рт. ст., при двух и более последовательных визитах с интервалом не менее 1 недели [25].

У всех пациентов оценивали традиционные ФР развития ССЗ – возраст, массу тела, статус курения, отягощенный семейный анамнез развития ССЗ в молодом возрасте ( $< 55$  лет для мужчин и  $< 65$  лет для женщин), СД, дислипидемию [25]. Дислипидемию расценивали как повышение уровня общего холестерина  $\geq 5,0$  ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности  $\geq 3,0$  ммоль/л, триглицеридов  $\geq 1,7$  ммоль/л, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности  $\leq 1,0$  ммоль/л [27]. Диагностика ожирения и его степени осуществлялась по индексу массы тела (ИМТ): ИМТ от 25 до 29,9 кг/м<sup>2</sup> соответствовал избыточной массе тела, 30 кг/м<sup>2</sup> и более – ожирению [28]. Абдоминальное ожирение диагностировалось при объеме талии  $\geq 94$  см [25]. Злоупотребление алкоголем было определено как употребление более 14 единиц в неделю (1 единица соответствует 125 мл вина или 250 мл пива) [25].

Пациентам выполнялись биохимические анализы крови стандартными методами. Уровень МК в сыворотке крови определяли с помощью фотометрического ферментативного теста с этилтолуидином. Состояние нормоурикемии регистрировалось при сывороточном значении МК  $< 360$  ммоль/л, согласно рекомендациям EULAR (Европейской антиревматической лиги) [29].

Концентрацию СРБ в сыворотке крови определяли методом лазерной нефелометрии на приборе «BN ProSpec».

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10 (StatSoft, США). Результаты представлены в виде медианы (*Me*), 25-го и 75-го перцентилей. Для сравнения двух независимых групп применялся непараметрический критерий Манна – Уитни. Для сравнения частот качественных признаков в несвязанных группах применялся критерий  $\chi^2$ . Результаты считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Проведен анализ влияния ФР на развитие АГ у больных подагрой методом вычисления отношения шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) с построением графиков форест-плот.

## Результаты

Медиана возраста больных подагрой на момент обращения составляла 51,2 [42,8; 59,4] года, длительности подагры – 6,2 [3,8; 12,1] года. АГ выявлена у 244 (85%)

пациентов, предшествовала развитию подагры у 129 (52,9%) и была диагностирована на фоне подагры у 115 (47,1%) пациентов. Антигипертензивную терапию получали 112 (39%) больных, целевой уровень АД не был достигнут ни у одного пациента.

В зависимости от наличия/отсутствия АГ больные подагрой были разделены на две группы: в первую вошли 244 (85%) пациента с АГ, во вторую – 42 (15%) без АГ.

Пациенты I группы были старше, имели большую длительность подагры и более поздний возраст дебюта подагры. У них было больше пораженных суставов, подкожных тофусов, выше уровень СРБ в сыворотке крови, чаще встречались внутрикостные тофусы и нефролитиаз, по сравнению с пациентами II группы. По уровню сывороточного креатинина и МК, частоте развития приступов острого артрита в год и длительности последнего обострения обе группы были сопоставимы. У 19 (7,8%) пациентов II группы имела место ХБП, в I группе ХБП не выявлялась (табл. 1).

При сравнении распространенности традиционных ФР развития ССЗ отмечено, что у пациентов I группы чаще наблюдался отягощенный семейный анамнез раннего развития АГ, абдоминальное ожирение, ожирение по ИМТ, в сравнении с пациентами II группы. Между пациентами I и II групп не обнаружено различий по показателям липидного профиля, наличию в анамнезе СД, злоупотреблению алкоголем, курению (табл. 2).

По данным анализа влияния ФР, у больных подагрой обнаружена связь с развитием АГ следующих параметров: абдоминального ожирения (ОШ – 5,54; 95% ДИ: 2,25–13,61), ожирения по ИМТ (ОШ – 5,87; 95% ДИ: 1,86–18,52), семейного анамнеза АГ (ОШ – 2,71; 95% ДИ: 1,35–5,43) (рис. 1), длительности подагры более 10 лет (ОШ – 2,61; 95% ДИ: 1,32–5,15), возраста дебюта подагры старше 35 лет (ОШ – 3,04; 95% ДИ: 1,51–6,13) (рис. 1), внутрикостных тофусов (ОШ – 3,17; 95% ДИ: 1,43–7,01), ХБП в анамнезе (ОШ – 18,89; 95% ДИ: 1,14–312,95) (рис. 2), сывороточного уровня СРБ (ОШ – 2,29; 95% ДИ: 1,11–4,73) (рис. 3).

## Обсуждение

По данным нашего исследования, АГ выявлена у 85% больных подагрой, что соответствует результатам других авторов, указывающих на ее высокую встречаемость у данной категории больных [4–6, 30]. У 47,1% больных АГ диагностирована на фоне подагры, у 52,9% – предшествовала

**Таблица 1.** Характеристика больных подагрой с артериальной гипертензией и без нее

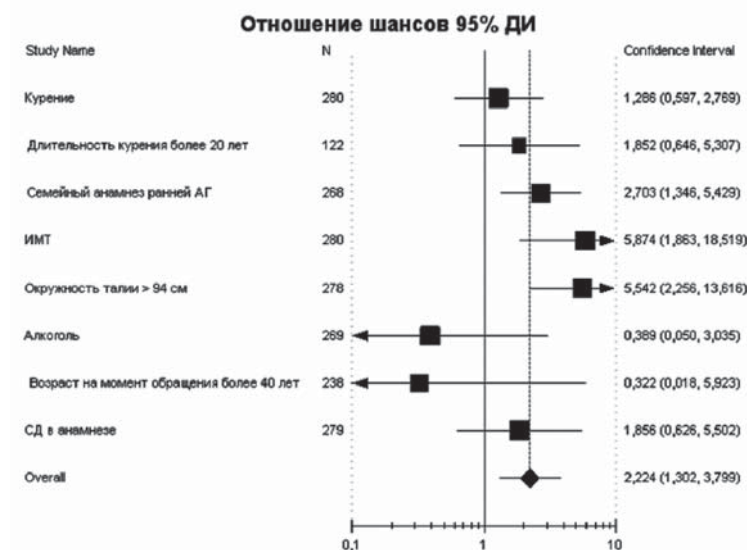
Параметры	I группа (n=244)	II группа (n=42)
Возраст, лет; <i>Me</i> [25%; 75%]	52,3 [44,5; 61,1]	41,9 [38,3; 50,1]*
Возраст дебюта подагры, лет; <i>Me</i> [25%; 75%]	43,1 [36,2; 51,2]	37,4 [33,2; 43,7]*
Длительность подагры, лет <i>Me</i> [25%; 75%]	6,7 [3,9; 13,7]	4,5 [3,0; 7,9]*
Общее количество пораженных суставов, <i>Me</i> [25%; 75%]	8,0 [4,0; 12,0]	5,0 [3,0; 9,0]*
Длительность последнего обострения, недель; <i>Me</i> [25%; 75%]	3,0 [2,0; 12]	3,0 [2,0; 13]
Частота эпизодов артрита в год, <i>Me</i> [25%; 75%]	4,0 [2,0; 5,5]	3,0 [2,0; 5,0]
Количество подкожных тофусов у одного пациента, <i>Me</i> [25%; 75%]	2,0 [2,0; 6,0]	1,0 [1,0; 2,0]*
Подкожные тофусы, <i>n</i> (%)	89 (36,5%)	11 (26%)
Симптом «пробойника», <i>n</i> (%)	117 (48%)	9 (21%)*
Нефролитиаз, <i>n</i> (%)	174 (71%)	23 (54,7%)*
СРБ, мг/дл; <i>Me</i> [25%; 75%]	12,7 [5,84; 19,15]	7,77 [3,76; 16,40]*
Креатинин, мкмоль/л; <i>Me</i> [25%; 75%]	93 [83,8; 102]	94 [84,8; 108]
МК, мкмоль/л; <i>Me</i> [25%; 75%]	494 [420; 575,8]	466 [397,3; 547,2]

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; СРБ – С-реактивный белок, МК – мочевая кислота.

**Таблица 2.** Распространенность традиционных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой с артериальной гипертензией и без нее, n

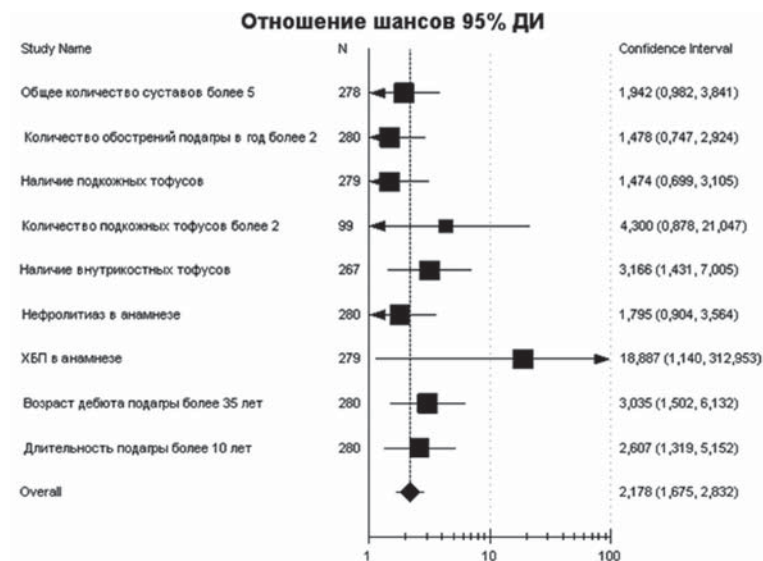
Параметры	I группа (n=244)	II группа (n=42)
Абдоминальное ожирение	233 (95,4%)	31 (78,3%)*
Ожирение по ИМТ ( $\geq 30$ кг/м <sup>2</sup> )	135 (55,3%)	14 (33,3%)*
СД 2-го типа	43 (17,6%)	5 (11,9%)
Повышение уровня ОХС	164 (67,2%)	28 (66,7%)
Повышение уровня ХС-ЛПНП	130 (53,3%)	24 (57,1%)
Повышение уровня ХС-ЛПВП	120 (49,2%)	21 (50%)
Повышение уровня ТГ	112 (45,9%)	20 (47,6%)
Отягощенный семейный анамнез раннего развития АГ	167 (68,4%)	20 (47,6%)*
Курение	73 (23,9%)	12 (28,6%)
Злоупотребление алкоголем	31 (12,7%)	8 (19%)

**Примечание:** \* –  $p < 0,05$ ; ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ОХС – общий холестерин, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды, АГ – артериальная гипертензия.



**Рис. 1.** Традиционные факторы риска развития артериальной гипертензии у больных подагрой

**Примечание:** ИМТ – индекс массы тела, СД – сахарный диабет, ДИ – доверительный интервал.



**Рис. 2.** Факторы риска развития артериальной гипертензии, обусловленные подагрой

**Примечание:** ХБП – хроническая болезнь почек, СД – сахарный диабет, ДИ – доверительный интервал.

ее развитию. Оба заболевания связаны друг с другом, однако характер этой взаимосвязи не совсем ясен. В ряде исследований продемонстрировано влияние гиперурикемии на риск развития АГ [4–6, 9, 11]. О наличии влияния гиперурикемии на развитие АГ свидетельствуют данные о нормализации АД при непосредственном снижении сывороточного уровня МК на фоне лечения пеглотиказой, т. к. эффект этого препарата не зависит от других факторов, вызывающих повышение АД [24]. В свою очередь АГ может способствовать развитию гиперурикемии и, соответственно, подагры [31–34]. Возникновение гиперурикемии при АГ может быть обусловлено интраартериальной ишемией, приводящей к снижению почечного кровотока и повышению в крови уровня как МК, так и лактата, который стимулирует реабсорбцию и подавляет секрецию уратов канальцевой анионно-обменной транспортной системой [31, 35–37]. С другой стороны, при АГ снижение экскреции МК может быть связано с повышенной реабсорбцией натрия и воды в проксимальных почечных канальцах, поскольку реабсорбция уратов, натрия и воды осуществляется одной и той же транспортной системой [38]. Следовательно, АГ, приводя к сложным метаболическим сдвигам, может являться как причиной гиперурикемии и, соответственно, подагры, так и ее следствием [4–6, 9, 31–38]. Эти данные согласуются с выдвинутой в настоящее время гипотезой о двунаправленном характере связи АГ и подагры [34].

Безусловно, наше исследование не позволяет определить причинно-следственные связи подагры и АГ. Однако можно предположить, что на развитие АГ оказывают влияние различные факторы, в том числе отражающие собственно тяжесть подагрического процесса. Так, пациенты с АГ, в сравнении с больными подагрой не страдающими АГ, имели достоверно большее число пораженных суставов и подкожных тофусов, у них чаще встречались внутрикостные тофусы и нефролитиаз, был выше уровень СРБ в сыворотке крови. Наличие внутрикостных тофусов и повышение сывороточного уровня СРБ коррелировало с увеличением риска АГ. Считается, что

отложение кристаллов уратов в суставах и периартикулярных тканях служит фактором, поддерживающим субклиническое воспаление [39]. МК стимулирует продукцию СРБ и ингибирует пролиферацию эндотелия, что также может привести к эндотелиальной дисфункции за счет непосредственного воздействия на эндотелиальные и гладкомышечные клетки сосудистой стенки [18]. Можно предположить, что у больных подагрой в развитии АГ, атеросклероза и связанных с ними осложнений играет значимую роль длительно сохраняющееся воспаление [40]. Эта связь опосредуется тяжестью собственно подагрических проявлений. Соответственно длительность и тяжесть подагры оказывает дополнительное влияние на развитие и тяжесть АГ, что соответствует результатам исследований, указывающих на увеличение числа ССЗ и сердечно-сосудистых катастроф по мере нарастания длительности и тяжести подагры [34, 41].

По нашим данным, пациенты с АГ были старше и имели большую длительность подагры, по сравнению с пациентами без АГ. Возраст дебюта подагры старше 35 лет и ее длительность более 10 лет ассоциировались с риском развития АГ. Известно, что риск развития АГ увеличивается с возрастом [25]. АГ чаще обнаруживается в пожилом возрасте, ее распространенность у лиц старше 60 лет составляет более 60% [42]. С другой стороны, возникновению и прогрессированию подагры в старших возрастных группах способствует накопление различных сопутствующих заболеваний [30]. В нашем исследовании ХБП встречалась у 7,8% пациентов с АГ и не выявлялась при ее отсутствии. Наличие в анамнезе ХБП ассоциировалось с увеличением риска развития АГ, что указывает на связь нарушения функции почек с развитием АГ у больных подагрой. По данным M.J. Roughley и соавт. [43], у пациентов с подагрой отмечена высокая распространенность ХБП 3-й стадии. В другой работе отмечалось повышение риска развития терминальной стадии ХБП у пациентов с подагрой [44]. Также показано, что среди пациентов с ХБП частота развития подагры повышается параллельно падению скорости клубочковой фильтрации [45].

Большинство пациентов с подагрой (около 70%) имеют более двух ФР развития ССЗ [40]. Сочетание двух и более ФР у одного больного существенно повышает риск сердечно-сосудистых катастроф. При этом сочетание нескольких, даже умеренно выраженных сердечно-сосудистых ФР прогностически более неблагоприятно, чем существенное нарастание одного из них [46, 47]. По нашим данным, у больных подагрой с АГ в 1,5 раза чаще встречалось ожирение в соответствии со значениями ИМТ и было больше случаев абдоминального ожирения, по сравнению с пациентами без АГ, выявлена ассоциация абдоминального ожирения и ожирения по ИМТ с увеличением риска АГ. Известно, что абдоминальное ожирение является важной причиной развития АГ у больных подагрой [4]. Choi Н.К. и соавт. [48] показали, что распространенность абдоминального ожирения среди больных подагрой была почти в два раза выше, чем при ее отсутствии. В настоящее время опубликованы данные кластерного анализа, показавшего ассоциацию ожирения с АГ у больных подагрой [49].

Среди факторов, достоверно увеличивающих риск АГ, в нашей группе больных подагрой был отягощенный семейный анамнез по раннему развитию АГ. По

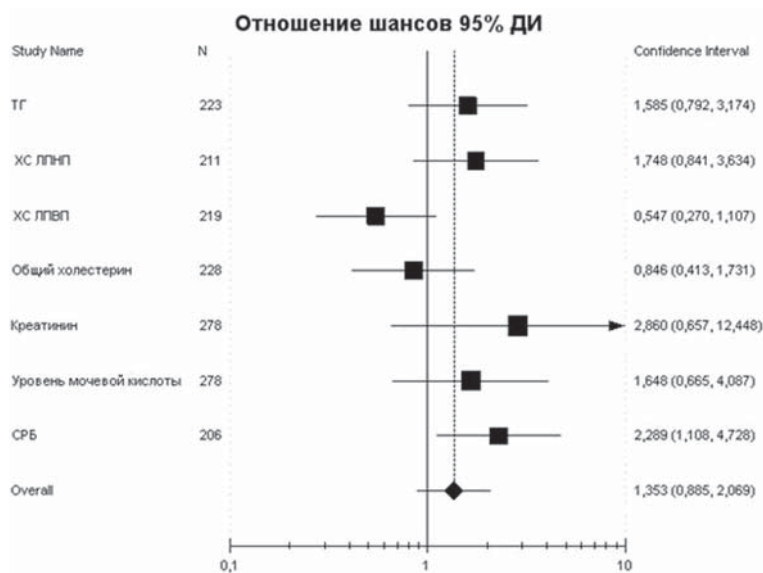


Рис. 3. Лабораторные показатели, связанные с развитием артериальной гипертонии у больных подагрой

Примечание: ТГ – триглицериды, ХС-ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС-ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, СРБ – С-реактивный белок, ДИ – доверительный интервал.

данным различных исследований, в общей популяции частота наследования АГ колеблется от 35 до 50% [50, 51]. Относительно генетически обусловленного риска АГ у больных подагрой в литературе представлены противоречивые результаты. Исследования, проведенные в небольших выборках амишей (сторонники религиозного движения, которые на протяжении многих поколений вступают в брак только с единоверцами, из-за чего образуют генетически закрытую человеческую популяцию) и жителей Южной Италии, подтвердили генетическую связь гиперурикемии с развитием АГ [52, 53]. Однако два крупных датских исследования не выявили такой связи [54]. При оценке генетического риска Роттердамская когорта продемонстрировала отрицательную ассоциацию между гиперурикемией и АГ [55]. Менделевские рандомизационные исследования, выполненные в основном в настоящее время, не подтверждают наличие причинно-следственной связи между увеличением уровня МК и ССЗ [56, 57].

Таким образом, данные, полученные в настоящем исследовании, показывают, что ожирение, отягощенный семейный анамнез раннего развития АГ, длительность подагры более 10 лет, возраст дебюта подагры старше 35 лет, наличие внутрикостных тофусов, ХБП в анамнезе, повышение сывороточного уровня СРБ могут повышать риск развития АГ. Связи АГ с другими известными ФР развития ССЗ – СД, злоупотреблением алкоголем, курением – не обнаружено. Несмотря на то, что данные целого ряда эпидемиологических исследований продемонстрировали ассоциацию подагры с АГ, причинно-следственная связь остается неопределенной, и по-прежнему необходимы крупные рандомизированные клинические исследования для ее детального изучения. Высокая встречаемость АГ у больных подагрой, которая является самостоятельным ФР развития ССЗ и смертности, и наличие дополнительных ФР обуславливают необходимость ранней диагностики АГ с целью профилактики развития сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных.

**Прозрачность исследования**

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

**Декларация о финансовых и других взаимоотношениях**

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

**ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES**

- Luk AJ, Simkin PA. Epidemiology of hyperuricemia and gout. *Am J Manag Care.* 2005;11(15 Suppl):S435–442; quiz S465–468.
- Saag KG, Choi H. Epidemiology, risk factors, and lifestyle modifications for gout. *Arthritis Res Ther.* 2006;8(Suppl 1):S2. DOI: 10.1186/ar1907
- Kuo CF, Grainge MJ, Zhang W, Doherty M. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2015;11(11):649–662. DOI: 10.1038/nrrheum.2015.91
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med.* 2012;125(7):679–687.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033
- Nyberg F, Horne L, Morlock R, et al. Comorbidity burden in trial-aligned patients with established gout in Germany, UK, US, and France: A retrospective analysis. *Adv Ther.* 2016;33(7):1180–1198. DOI: 10.1007/s12325-016-0346-1
- Wändell P, Carlsson AC., Ljunggren G. Gout and its comorbidities in the total population of Stockholm. *Preventive Medicine.* 2015;81:387–391. DOI: 10.1016/j.ypmed.2015.10.003
- Rho YH, Lu N, Peloquin CE, et al. Independent impact of gout on the risk of diabetes mellitus among women and men: a population-based, BMI-matched cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):91–95. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205827
- Kuo CF, Yu KH, See LC, et al. Risk of myocardial infarction among patients with gout: a nationwide population-based study. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52(1):111–117. DOI: 10.1093/rheumatology/kes169
- Wun YT, Chan KCC, Lee A. Co-morbidity in general practice. *Fam Pract.* 1998;15(3):266–268. DOI: 10.1093/fampra/15.3.266
- Krishnan E, Kwok CK, Schumacher HR, et al. Hyperuricemia and Incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension.* 2007;49(2):298–303. DOI: 10.1161/01.HYP.0000254480.64564.b6
- Sundström J, Sullivan L, D’Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence in the Framingham Heart Study. *Hypertension.* 2005;45(1):28–33. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150784.92944.9a
- Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011;63(1):102–110. DOI: 10.1002/acr.20344
- Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood essential hypertension. *Hypertension.* 2003;42(3):247–252. DOI: 10.1161/01.HYP.0000085858.66548.59
- Arnold B, Alper Jr, Wei Chen, et al. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: The Bogalusa heart study. *Hypertension.* 2005;45(1):34–38. DOI: 10.1161/01.HYP.0000150783.79172.bb
- Mazzali M, John Kanellis, Lin Han, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;282(6):991–997. DOI: 10.1152/ajprenal.00283.2001
- Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension.* 2002;40(3):355–360. DOI: 10.1161/01.hyp.0000028589.66335.aa
- Mazzali M, Kim YG, Suga S, et al. Hyperuricemia exacerbates chronic cyclosporine nephropathy. *Transplantation.* 2001;71(7):900–905. DOI: 10.1097/00007890-200104150-00014
- Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739–1742. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00273.x
- Zhou Y, Fang L, Jiang L, et al. Uric acid induces renal inflammation via activating tubular NF- $\kappa$ B signaling pathway. *PLoS One.* 2012;7(6):e39738. DOI: 10.1371/journal.pone.0039738
- Tausche AK, Christoph M, Forkmann M, et al. As compared to allopurinol, urate-lowering therapy with febuxostat has superior effects on oxidative stress and pulse wave velocity in patients with severe chronic tophaceous gout. *Rheumatol Int.* 2014;34(1):101–109. DOI: 10.1007/s00296-013-2857-2
- Gunawardhana L, McLean L, Punzi HA, et al. Effect of febuxostat on ambulatory blood pressure in subjects with hyperuricemia and hypertension: A phase 2 randomized placebo-controlled study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(11):e006683. DOI: 10.1161/jaha.117.006683
- Doehner W, Schoene N, Rauchhaus M, et al. Effects of xanthine 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(22):2619–2624. DOI: 10.1161/01.cir.0000017502.58595.ed
- Dopp JM, Philippi NR, Marcus NJ, et al. Xanthine oxidase inhibition attenuates endothelial dysfunction caused by chronic intermittent hypoxia in rats. *Respiration.* 2011;82(5):458–467. DOI: 10.1159/000329341
- Johnson RJ, Choi H, Yeo AE, Lipsky PE. Pegloticase treatment significantly decreases blood pressure in patients with chronic gout. *Hypertension.* 2019;74(1):95–101. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12727
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
- Wallace SL, Robinson H, Masi AT, et al. Preliminary criteria for the classification of the acute arthritis of gout. *Arthritis Rheum.* 1977;20(3):895–900. DOI: 10.1002/art.1780200320
- Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37(39):2999–3058. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw272
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Atherosclerosis.* 2016;252:207–274. DOI: 10.1714/2729.27821
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 Updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(1):29–42. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209707
- Kuo C F, Grainge MJ, Mallen C, et al. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis.* 2016;75(1):210–217. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
- Feig DI, Kang DH, Nakagawa T, et al. Uric acid and hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2006;8(2):111–115. DOI: 10.1007/s11906-006-0005-z
- Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, 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(7):742–748. DOI: 10.1001/archinte.165.7.742
- McAdams-DeMarco MA, Maynard JW, Baer AN, Coresh J. Hypertension and the risk of incident gout in a population-based study: the atherosclerosis risk in communities cohort. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2012;14(10):675–679. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00674.x

34. Pan A, Teng GG, Yuan JM, Koh WP. Bidirectional association between self-reported hypertension and gout: The Singapore Chinese Health Study. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141749. DOI: 10.1371/journal.pone.0141749
35. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Kang DH, et al. A unifying pathway for essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2005(3);18:431–440. DOI: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035
36. Johnson RJ, Herrera-Acosta J, Schreiner GF, Rodriguez-Iturbe B. Subtle acquired renal injury as a mechanism of salt-sensitive hypertension. *N Engl J Med*. 2002;346(12):913–923. DOI: 10.1056/NEJMra011078
37. Friedl HP, Till GO, Trentz O, et al. Role of oxygen radicals in tourniquet related ischemia reperfusion injury of human patients. *Klin Wochenschr*. 1991;69(21–23):1109–1112. DOI: 10.1007/BF01645168
38. Saito I, Saruta T, Kondo K, et al. Serum uric acid and the renin-angiotensin system in hypertension. *J Am Geriatr Soc*. 1978;26(6):241–247. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1978.tb02396.x
39. Schumacher HR Jr. Crystal-induced arthritis: An overview. *Am J Med*. 1996;100(2A):46S–52S. DOI: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0
40. Барскова ВГ, Ильиных ЕВ, Елисеев МС, Зилов АВ, Насонов ЕЛ. Кардиоваскулярный риск у больных подагрой. Ожирение и метаболизм. 2006;3(8):40–44. [Barskova VG, Il'inykh EV, Eliseev MS, Zilov AV, Nasonov EL. Cardiovascular risk in patients with gout. Obesity and metabolism. 2006;3(8):40–44 (In Russ.)].
41. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, et al. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(1):177–182. DOI: 10.1136/annrheumdis-2012-202421
42. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310(9):959–968. DOI: 10.1001/jama.2013.184182
43. Roughley MJ, Belcher J, Mallen CD, Roddy E. Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):90. DOI: 10.1186/s13075-015-0610-9
44. Yu KH, Kuo CF, Luo SF, et al. Risk of end-stage renal disease associated with gout: a nationwide population study. *Arthritis Res Ther*. 2012;14(2):R83. DOI: 10.1186/ar3806
45. Jing J, Kielstein JT, Schultheiss UT, et al. Prevalence and correlates of gout in a large cohort of patients with chronic kidney disease: the German Chronic Kidney Disease (GCKD) study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(4):613–621. DOI: 10.1093/ndt/gfu352
46. 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(9438):937–952. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17018-9
47. Ильина АЕ, Барскова ВГ, Насонов ЕЛ. Подагра, гиперурикемия и кардиоваскулярный риск. Научно-практическая ревматология. 2009;47(1):56–62. [Il'ina AE, Barskova VG, Nasonov EL. Gout, hyperuricemia and cardiovascular risk. Nauchnoprakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice. 2009;47(1):56–62 (In Russ.)]. DOI: 10.14412/1995-4484-2009-143
48. Choi HK, Ford ES, Li C, Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arthritis Rheum*. 2007;57(1):109–115. DOI: 10.1002/art.22466
49. Richette P, Clerson P, Perissin L, et al. Revisiting comorbidities in gout: A cluster analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(1):142–147. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-203779
50. Fagard R, Brguljan J, Staessen J, et al. Heritability of conventional and ambulatory blood pressures. A study in twins. *Hypertension*. 1995;26(6 Pt 1):919–924. doi: 10.1161/01.hyp.26.6.919.
51. Luft FC. Twins in cardiovascular genetic research. *Hypertension*. 2001;37(2 Pt 2):350–356. DOI: 10.1161/01.hyp.37.2.350
52. Parsa A, Brown E, Weir MR, et al. Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int*. 2012;81(5):502–507. DOI: 10.1038/ki.2011.414
53. Mallamaci F, Testa A, Leonardis D, et al. A polymorphism in the major gene regulating serum uric acid associates with clinic SBP and the white-coat effect in a family-based study. *J Hypertens*. 2014;32(8):1621–1628. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000224
54. Palmer TM, Nordestgaard BG, Benn M, et al. Association of plasma uric acid with ischaemic heart disease and blood pressure: mendelian randomisation analysis of two large cohorts. *BMJ*. 2013;347:f4262. DOI: 10.1136/bmj.f4262
55. Sedaghat S, Pazoki R, Uitterlinden AG, et al. Association of uric acid genetic risk score with blood pressure: the Rotterdam study. *Hypertension*. 2014;64(5):1061–1066. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03757
56. Stack AG, Hanley A, Casserly LF, et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. *QJM*. 2013;106(7):647–658. DOI: 10.1093/qjmed/hct083
57. Keenan T, Zhao W, Rasheed A, et al. Causal assessment of serum urate levels in cardiometabolic diseases through a Mendelian randomization study. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(4):407–416. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.10.086

Маркелова Е.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1729-4610>

Елисеев М.С. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Попкова Т.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5793-4689>

Ильиных Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6354-7244>

Глухова С.И. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>