

УДК 616–002.78Р.616.1

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА У БОЛЬНЫХ ПОДАГРОЙ

Д.В. Пилко, В.М. Пырочкин

Кафедра госпитальной терапии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Разработка концепции факторов риска стала одним из важных достижений медицины во второй половине XX века. Главную роль в создании этой концепции сыграло Фремингемское исследование, которое позволило установить основные факторы риска атеросклероза, в том числе курение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, возраст. Вышеперечисленные факторы риска оказывают наиболее выраженное влияние на прогноз и требуют активной коррекции. Концепция факторов риска сегодня является основой как первичной, так и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Тем не менее, существует еще много факторов, которые также в той или иной степени способствуют развитию атеросклероза и его осложнений. Условно их можно назвать “новыми”, хотя некоторые из этих факторов риска известны уже давно. Роль подобных факторов риска в атерогенезе менее определенная и требует глубокого анализа и изучения. Следовательно, изучение таких факторов риска ишемической болезни сердца, как дисфункция эндотелия и уровень гомоцистеина в плазме крови у больных подагрой представляет большой интерес, что и явилось целью нашей работы.

Ключевые слова: подагра, мочевиная кислота, окислительный стресс, атеросклероз, дисфункция эндотелия, гомоцистеин, потокозависимая вазодилатация.

A risk factor conception development became one of the important achievements of medicine in the second half of the XXth century. The framingham Study played the main role in creation of this concept, and allowed to establish the main atherosclerosis risk factors, including smoking, arterial hypertension, dyslipidaemia, diabetes, age. The above enumerated risk factors influence the prognosis evidently and need active correction. Today the risk factor conception is the basis of both primary and secondary prevention of the cardiovascular diseases. But there are many other factors, which also promote to some degree atherosclerosis development and its complications. Therefore, we can say that they are new risk factors though some of them have already been known long ago. The role of the similar risk factors in atherogenesis has not been enough described and requires deep analysis and studies. Consequently, investigation of ischemic heart disease risk factors, such as endothelial dysfunction, homocysteine plasma level in gouty patients presents a big interest, which was the purpose of our work.

Key word: gout, uric acid, oxidative stress, atherosclerosis, endothelial dysfunction, homocysteine, flow-dependent vasodilatation.

В последнее время все больше внимания уделяется состоянию сердечно-сосудистой системы у больных подагрой, так как у больных подагрой наблюдается высокая частота сердечно-сосудистой патологии. Взаимосвязь между подагрой, не связанной с приемом диуретиков, и развитием коронарной болезни сердца была исследована у 5209 субъектов, наблюдавшихся в Фремингемском исследовании. Среди мужчин, которые никогда не принимали диуретики и страдающие подагрой, в сравнении со здоровыми, выявлено 60% случаев коронарной болезни сердца [11]. У женщин не выявлено значительной взаимосвязи между подагрой и коронарной болезнью сердца [11]. Подагра, не связанная с приемом диуретиков, является дополнительным фактором риска коронарной болезни сердца у мужчин. По данным литературы, частота артериальной гипертензии (АГ) у пациентов с подагрой колеблется от 36% до 41%, а у пациентов с подагрой в сочетании с метаболическим синдромом увеличивается до 72%. Исследование Gutmann, которое является чуть ли не единственным, изучавшим исходы подагры за 20-летний период, показа-

ло, что не более четверти больных подагрой погибают от хронической почечной недостаточности, основная же причина смерти – это сердечно-сосудистые катастрофы [21].

У больных подагрой имеется один и более факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии. Так, по данным Ильиных Е. В. (институт ревматологии РАМН), наблюдалась следующая частота факторов риска у больных подагрой [42]. Основные факторы риска: возраст > 55 лет – у 35% больных подагрой, общий холестерин сыворотки > 190 мг/дл – у 80% больных подагрой, липопротеины высокой плотности < 40 мг/дл – у 75,7%, курение – 28%, систолическое артериальное давление (САД) > 140 мм рт. ст. – 68,9%. Дополнительные факторы риска: сахарный диабет – 9,3%, триглицериды > 180 мг/дл – 40,9%, индекс массы тела > 25 кг/м² – 91,9%, семейный анамнез по ишемической болезни сердца – у 48,4% больных подагрой [44].

Janssens et al. в своих исследованиях приводит следующие данные. Из 170 больных подагрой без предшествовавших кардиоваскулярных наруше-

ний, в сравнении с контролем (340 человек), наблюдалась повышенная частота артериальной гипертензии (39% против 14% в контрольной группе), гиперхолестеринемии (8% против 4%), сахарного диабета (5% против 1%) и ожирения (52% против 27%). Первичный случай возникновения кардиоваскулярной болезни в ходе наблюдения был выявлен у 26% больных подагрой и у 21% в контрольной группе [25].

В последнее время все чаще дискутируется вопрос: является ли мочевая кислота фактором риска кардиоваскулярной патологии. Однозначного ответа нет, вопрос остается открытым. С одной стороны, мочевая кислота является антиоксидантом, с другой стороны, при патологических состояниях становится прооксидантом. Известно, что эндотелий играет главную роль в поддержании сосудистого тонуса через синтез и высвобождение оксида азота (NO), который является вазодилататором [41]. Так называемая эндотелиальная дисфункция, связанная с нарушением эндотелийзависимой дилатации, возникает вследствие повышенной активности свободных радикалов, которые нарушают синтез оксида азота [22]. Повышение оксидативного стресса играет важную роль в развитии и прогрессировании атеросклероза. Мочевая кислота, реагируя с пероксинитритом, приводит к формированию стабильного донора оксида азота, способствуя вазодилатации, и уменьшает оксидативное поражение, вызванное пероксинитритом [36].

Однако с другой стороны, мочевая кислота способствует оксидации липопротеинов низкой плотности *in vitro*, что является ключевым этапом в прогрессировании атеросклероза [6, 35]. Мочевая кислота стимулирует адгезию гранулоцитов к эндотелию и образованию пероксидных и супероксидных радикалов [10, 16]. Таким образом, мочевая кислота может быть индикатором повышенного оксидативного стресса. Ксантиноксидаза, критический фермент, участвующий в распаде пуринов до мочевой кислоты, является источником супероксидных радикалов [43]. Активность ксантиноксидазы увеличивается при ишемии и усиливается при реперфузии в коронарных эндотелиальных клетках [4].

Мочевая кислота может быть маркером субклинической ишемии. В состоянии гипоксии или тканевой ишемии нарушается регуляция синтеза аденозина и его высвобождение, приводя к значительному повышению его концентрации в крови [33]. Кардиальная и висцеральная ишемия провоцируют генерацию аденозина, что является важным регуляторным механизмом в восстановлении кровотока и уменьшении ишемии, так как аденозин способствует релаксации гладкомышечных клеток сосудов и вазодилатации артериол [18]. Аденозин, синтезируемый локально гладкомышечными клетками сосудов в сердечной ткани, быстро разруша-

ется эндотелием до мочевой кислоты, которая быстро диффундирует в сосудистую оболочку вследствие низкого внутриклеточного pH и отрицательного мембранного потенциала. Активность ксантиноксидазы и синтез мочевой кислоты повышаются *in vivo* под влиянием ишемических состояний и, следовательно, повышение уровня мочевой кислоты может сигнализировать о тканевой ишемии [12, 27]. В коронарной циркуляции при гипоксии вследствие временной окклюзии коронарной артерии наблюдается увеличение концентрации мочевой кислоты [14].

Уровень мочевой кислоты взаимосвязан с другими установленными факторами кардиоваскулярного риска, такими как гипертензия, сахарный диабет, гиперлипидемия и ожирение [1, 9].

Проведено много эпидемиологических исследований, изучавших взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и риском возникновения сердечно-сосудистых катастроф. Так, по данным исследования NHANES I (First National Health and Nutrition Examination Study), полученным Freedman, следует, что повышение уровня мочевой кислоты на каждые 1 мг/дл приводит к коэффициенту 1.48 риска смертности от ишемической болезни сердца у женщин [19]. Alderman сообщает, что различие в 1,45 мг/дл (0,086 мкмоль/л) в уровне мочевой кислоты увеличивает на 22% риск сердечно-сосудистых событий. И этот эффект был больший, чем ассоциированный с увеличением уровня холестерина на 40 мг/дл или повышением систолического артериального давления на 10 мм рт. ст. [2]. В своих исследованиях Alderman выявил значительную взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и риском кардиоваскулярной патологии. Роль мочевой кислоты, как независимого фактора риска кардиоваскулярной патологии, подтверждена также данными исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) [17].

Bickel C., H. J. Rupprecht et al. установили, что у пациентов с кардиоваскулярной патологией и уровнем мочевой кислоты < 303 мкмоль/л, в сравнении с пациентами с уровнем мочевой кислоты > 433 мкмоль/л, смертность повышалась от 3,4% до 17,1%. Авторы делают вывод, что мочевая кислота является независимым предиктором смертности у пациентов с кардиоваскулярной патологией [8].

Мультивариантный анализ данных исследования MONICA Augsburg cohort из 1044 человек выявил значительную взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и кардиоваскулярной смертностью, независимо от индекса массы тела, уровня холестерина, гипертензии, приема диуретиков, приема алкоголя и курения [32].

Li D. в своих исследованиях указывает на значительную положительную корреляцию между уровнем мочевой кислоты и систолическим артериальным давлением, диастолическим артериаль-

ным давлением, уровнем креатинина, общего холестерина и триглицеридов. Отмечалась значительная отрицательная корреляция с уровнем липопротеинов высокой плотности [31]. Таким образом, уровень мочевой кислоты был связан с другими кардиоваскулярными факторами риска.

Krishnan E, Baker J.F. и др. в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) решили проверить ряд гипотез: является ли гиперурикемия независимым фактором риска острого инфаркта миокарда, является ли подагра независимым фактором риска острого инфаркта миокарда, и самое важное, что никогда ранее не исследовалось – повышает ли подагрический артрит риск острого инфаркта миокарда, независимо от гиперурикемии. Данные исследования показали, что среди больных подагрическим артритом без наличия коронарной болезни сердца в анамнезе имеется значительная положительная корреляция с последующим острым инфарктом миокарда (ОИМ) [28]. Такие состояния, как ожирение, прием диуретиков, прием салицилатов, почечная функция, инсулинорезистентность, метаболический синдром, уровень мочевой кислоты не были связаны с данной корреляцией. Повышение уровня мочевой кислоты на каждый мг/дл повышает риск инфаркта миокарда на 4%. Подагра была оценена как фактор риска ОИМ с добавочным коэффициентом 1,30. При гиперурикемии добавочный коэффициент составил 1,02 на каждый мг/дл повышения уровня мочевой кислоты [28]. Krishnan сделал вывод, что подагрический артрит является фактором риска ОИМ независимо от гиперурикемии. И этот факт объясняется тем, что, даже если нет признаков активного артрита, в синовиальной жидкости больных подагрой все равно присутствуют признаки умеренной воспалительной активности. Хроническое воспаление как патогенетический процесс является ключом к коронарной болезни сердца вследствие активации атеро- и тромбогенеза [3, 38]. В частности, доказана взаимосвязь между хроническим воспалительным процессом, который наблюдается при ревматических заболеваниях, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит, и прогрессированием атеросклероза [20, 29].

Hyon K. Choi, Gary Curhan et al. в проспективном исследовании изучали взаимосвязь между подагрой, риском смерти и инфарктом миокарда. В сравнении с лицами без подагры и кардиоваскулярной болезни мультивариантный относительный риск среди больных с подагрой был 1,28 для общей смертности, 1,38 для кардиоваскулярной смертности и 1,55 для фатальной коронарной болезни сердца. Для сравнения: относительный риск среди лиц с предрасполагающим кардиоваскулярным заболеванием был 1,25, 1,26 и 1,24, соответственно. Кроме того, у больных подагрой наблюдался более высокий риск нефатального инфаркта миокар-

да (относительный риск 1,59), чем у лиц без подагры [23].

В противоположность исследованиям, подтверждающим роль мочевой кислоты как независимого фактора риска, имеется ряд эпидемиологических исследований, показавших, что взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и кардиоваскулярным риском становилась незначительной после учета других факторов риска. В частности, The British Regional Heart Study, в котором обследовано 7688 человек в возрасте от 40 до 59 лет, показало значительную корреляцию между повышением уровня мочевой кислоты и фатальной и нефатальной коронарной болезнью. Однако эта взаимосвязь исчезает после учета других факторов риска, особенно уровня холестерина [40].

The Coronary Drug Project Research Group, в котором приняло участие 2789 человек в возрасте от 30 до 64 лет, также подтвердило, что взаимосвязь между повышением уровня мочевой кислоты и кардиоваскулярным риском становится незначительной после учета других факторов риска [37]. Похожие данные были получены от Social Insurance Institution of Finland Study [34].

В исследовании FHS (Framingham Heart Study) оценивалась взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты и частотой возникновения коронарной болезни сердца, смертностью от кардиоваскулярной болезни и смертностью от других причин. Согласно полученным данным, мочевая кислота не играет причинной роли в развитии коронарной болезни сердца, смертности от кардиоваскулярной патологии [11]. Также не влиял уровень мочевой кислоты и на смертность от других причин. У мужчин уровень мочевой кислоты менялся с возрастом минимально. У женщин уровень мочевой кислоты постепенно увеличивался на протяжении от 4-й до 7-й декады жизни. Из числа обследованных треть мужчин и 30% женщин страдали артериальной гипертензией, и уровень мочевой кислоты у них не был ассоциирован с последующей коронарной болезнью сердца [11]. Более того, у обследованных мужчин повышение уровня мочевой кислоты ассоциируется с уменьшением частоты коронарной болезни сердца. Однако, несмотря на это, подагра была связана с 60% повышенным риском коронарной болезни сердца у мужчин [11].

Кроме мочевой кислоты, необходимо упомянуть о таком важном факторе риска кардиоваскулярных заболеваний, как гомоцистеин. Фактически неизвестно, имеется ли корреляция между повышением мочевой кислоты и уровнем гомоцистеина. Установлен целый ряд неблагоприятных биологических эффектов гипергомоцистеинемии. Гомоцистеин вызывает повреждение эндотелия и эндотелиальную дисфункцию [7, 5], увеличение пролиферации гладкомышечных клеток сосудов, стресс эндоплазматического ретикулаума, приводящий к

нарушению биосинтеза холестерина и вызывающий апоптоз эндотелиальных клеток [42], протромботическое действие. Обмен гомоцистеина при подагре малоизучен, имеется небольшое количество литературы об уровне гомоцистеина у больных подагрой. Не исключено, что именно гипергомоцистеинемия при подагре вносит значительный вклад в повышенный риск развития сердечно-сосудистой патологии. Так, Tsutsumi Z, Moriwaki Y. установили, что у японцев, страдающих подагрой, уровень гомоцистеина не был повышен [39]. С другой стороны, исследования, проведенные Istok R, Kovalancik M. в Европе, Cheng T. T., Lai H. M. в Тайване показали, что у больных подагрой был повышен уровень гомоцистеина [24, 13]. Cheng T. T. и соавторы из института клинических медицинских исследований (Тайвань) провели исследование определения уровня гомоцистеина у больных подагрой, и влияло ли лечение аллопуринолом на уровень гомоцистеина. Исследования показали, что у больных подагрой уровень гомоцистеина в плазме крови значительно больше ($12,0 \pm 3,19 \text{ micromol/l}$), чем в контрольной группе ($9,96 \pm 4,68 \text{ micromol/l}$). Не было достоверных различий в группах до лечения аллопуринолом ($12,54 \pm 3,31$) и после лечения аллопуринолом ($11,90 \pm 4,68$) [13]. Развитию атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии способствует дисфункция эндотелия. Увеличение сывороточной концентрации мочевой кислоты даже в пределах нормальных значений у здоровых лиц четко взаимосвязано с признаками субклинического атеросклероза, включая снижение эндотелийзависимой дилатации и повышение жесткости артериальной стенки [15]. Kato M, Hisatome I. провели исследование эндотелийзависимой дилатации у пациентов с гиперурикемией. У больных гиперурикемией отмечалось ухудшение потокозависимой вазодилатации ($4,0 \pm 0,7\%$) в сравнении с контролем ($6,4 \pm 0,8\%$). В то же время, эндотелийнезависимая дилатация оставалась сохраненной: $12,3 \pm 1,0\%$ – у пациентов с гиперурикемией и $11,8 \pm 2,3\%$ – в контрольной группе [26].

У больных подагрой даже в межприступном периоде заболевания имеются признаки субклинического атеросклеротического поражения сосудов. Ильиных Е. В. исследовала связь между сердечно-сосудистыми факторами риска, толщиной комплекса интима-медиа (ТИМ), нарушением функции эндотелия у больных подагрой. Исследование толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии (ОСА) и определение вазорегулирующей функции эндотелия проводилось больным подагрой в возрасте до 55 лет, без клинических проявлений ИБС и сахарного диабета. У 14,4 % из них ТИМ ОСА превышала 1,1 мм и у 52% больных диагностирована эндотелиальная дисфункция, что свидетельствует о наличии у этих пациентов субклинического атеросклероза [44]. Была выявлена стати-

стически значимая корреляция между ТИМ ОСА и ПЗВД плечевой артерии ($r = -0,36$, $p < 0,01$). Связи между потокозависимой вазодилатацией (ПЗВД) и другими сердечно-сосудистыми факторами риска, в том числе уровнями липопротеинов низкой плотности, мочевой кислоты выявлено не было ($p > 0,05$). Не обнаружено значимой связи между ПЗВД и длительностью подагры, количеством пораженных за все время болезни суставов и частотой обострений артрита в течение последнего года [44].

Обсуждение

Как мы видим из данных литературы, у больных подагрой высокий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. Krishnan E, Baker J. показали, что среди больных подагрическим артритом без наличия коронарной болезни сердца в анамнезе имеется значительная положительная корреляция с последующим острым инфарктом миокарда. Такие состояния, как ожирение, прием диуретиков, прием салицилатов, почечная функция, инсулинорезистентность, метаболический синдром, уровень мочевой кислоты не были связаны с данной корреляцией. Таким образом, анализ литературы показал, что подагрический артрит является фактором риска сердечно-сосудистых катастроф независимо от гиперурикемии и связывают это с хроническим воспалением, признаки которого остаются даже в межприступный период. Однако исследователи не определили, является ли подагрический артрит независимым фактором риска сердечно-сосудистых катастроф независимо от уровня гомоцистеина. В связи с тем, что у больных подагрой повышен уровень гомоцистеина, мы предполагаем, что гипергомоцистеинемия при подагре вносит значительный вклад в развитие дисфункции эндотелия. Ранее проведенные исследования Kovalancik M. в Европе и Cheng T. T., Lai H. M. в Тайване показали наличие гипергомоцистеинемии у больных подагрой. Вероятно, гипергомоцистеинемия наравне с другими факторами риска и даже, может быть, больше, чем остальные, способствует развитию дисфункции эндотелия и неблагоприятному прогнозу в плане сердечно-сосудистой системы у больных подагрой. Учитывая все это, необходимо сказать, что у больных подагрой целесообразно оценивать показатель суммарного сердечно-сосудистого риска, оценивать параметры функции эндотелия и проводить целенаправленную профилактику сердечно-сосудистой патологии с необходимостью коррекции уровня гомоцистеина.

Литература:

1. Agamah, E.S. Serum uric acid and its relation to cardiovascular disease risk factors in children and young adults from a biracial community: the Bogalusa Heart Study. / E.S. Agamah [et al.] // J Lab Clin Med. – 1991. – Vol. 118. – P. 241–249.
2. Alderman, M.H. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. / M.H. Alderman [et al.] // Hypertension. – 1999. – Vol. 34. – P. 144–150.

3. Alexander, R.W. Inflammation and coronary artery disease. / R.W. Alexander // *N Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 468–469.
4. Ashraf, M. Subcellular distribution of xanthine oxidase during cardiac ischemia and reperfusion. An immunocytochemical study. / M. Ashraf, Z.Q. Samra // *J Submicrosc Cytol Pathol.* – 1993. – Vol.25. – P. 193–201.
5. Austin, R.C. Role of hyperhomocysteinemia in endothelial dysfunction and atherothrombotic disease. / R.C. Austin, S.R. Lentz, G.H. Werstuck // *Cell Death Differ.* – 2004. – Vol. 11. – P. s56–s64.
6. Bagnati, M. When and why a water-soluble antioxidant becomes pro-oxidant during copper-induced low-density lipoprotein oxidation: a study using uric acid. / M. Bagnati, C. Perugini, C. Cau. // *Biochem J* – 1999. – Vol. 340. – P. 143–152.
7. Bellamy, M.F. Hyperhomocysteinemia after an oral methionine load acutely impairs endothelial function in healthy adults. / M.F. Bellamy, I.F. McDowell // *Circulation.* – 1998. – Vol. 98. – P. 1848–1852.
8. Bickel, C. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. / C Bickel [et al.] // *American Journal of Cardiology.* – 2002. – Vol. 89(1). – P. 7–12
9. Bonora, E. Relationship of uric acid concentration to cardiovascular risk factors in young men. Role of obesity and central fat distribution. The Verona Young Men Atherosclerosis Risk Factors Study. / E. Bonora [et al.] // *Int. J. Obes Relat Metab Disord.* – 1996. – Vol.20. – P. 975–980.
10. Boogaerts, M.A. Mechanisms of vascular damage in gout and oxalosis: crystal induced, granulocyte mediated, endothelial injury. / M.A. Boogaerts, D.E. Hammerschmidt // *Thromb Haemost.* – 1983. – Vol.50. – P. 576–580.
11. Culleton, B.F. Serum Uric Acid and Risk for Cardiovascular Disease and Death. The Framingham Heart Study / B.F. Culleton, M.G. Larson, W.B. Kannel, D. Levy // – 1999. – *Annals of Internal Medicine.* Vol.131. – P. 8–10.
12. Castelli, P. Improvement of cardiac function by allopurinol in patients undergoing cardiac surgery. / P. Castelli, A.M. Condemi, C. Brambillasca // *J. Cardiovasc Pharmacol.* – 1995. – Vol. 25. – P. 119–125.
13. Cheng, T.T. Elevated serum homocysteine levels for gouty patients. / T.T. Cheng, H.M. Lai, H.W. Chang, S.F. Luo // *Clin. Rheumatol.* – 2005. – Vol. 24(2). – P. 103–106.
14. De Scheerder, I. Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. / I. De Scheerder, A.M. Van de Kraay, J.M. Lamers // *Am. J. Cardiol.* – 1991. – Vol. 68. – P. 392–395.
15. Erdogan, D. Relationship of serum uric acid to measures of endothelial function and atherosclerosis in healthy adults. / D. Erdogan [et al.] // *J. Clin. Practic.* – 2005. – Vol. 59. – P. 1276–1282.
16. Falasca, G.F. Superoxide anion production and phagocytosis of crystals by cultured endothelial cells. / G.F. Falasca, A. Ramachandru, K.A. Kelley // *Arthritis Rheum.* – 1993. – Vol. 36. – P. 105–116.
17. Franse, L.V. Serum uric acid, its change with diuretic use and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). / L.V. Franse, M. Pahor [et al.] // *Am J Hypertension.* – 1999. – Vol. 12(4 Part 2). – P.13A
18. Fredholm, B.B. Cardiovascular effects of adenosine. / B.B. Fredholm, A. Sollevi // *Clin Physiol.* – 1986. – Vol. 6. – P.1–21.
19. Freedman, D.S. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up Study. / D.S. Freedman [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 1995. – Vol.141. – P.634–637.
20. Gonzalez-Gay, M.A. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. / M.A. Gonzalez-Gay, C. Gonzalez-Juanatey, J. Martin // *Semin Arthritis Rheum.* – 2005. – Vol.35. – P. 8–17.
21. Gutman, A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout. / A.B. Gutman // *J. Bone Joint Surg.* – 1972. – Vol. 54A. – P. 357–372.
22. Hoeschen, R.J. Oxidative stress and cardiovascular disease. / R.J. Hoeschen // *Can J Cardiol.* – 1997. – Vol.13. – P. 1021–1025.
23. Hyon, K. C. Independent Impact of Gout on Mortality and Risk for Coronary Heart Disease. / K. C. Hyon, G. Curhan // *Circulation.* – 2007. – Vol.116. – P.894–900.
24. Istok, R. Total plasma homocysteine in patients with gout. / R. Istok, M. Kovalancik, J. Rovensky // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26(9). – P. 2068–2069.
25. Janssens, H.J. Gout, just a nasty event or a cardiovascular signal? A study from primary care. / H.J. Janssens [et al.] // *Family Practice* – 2003. – Vol. 20. – P. 413–416.
26. Kato, M. Status of endothelial dependent vasodilation in patients with hyperuricemia. / M. Kato, I. Hisatome, Y. Tomikura // *Am J Cardiol.* – 2005. – Vol. 96(11). – P. 1576–1578.
27. Kogure, K. Evaluation of serum uric acid changes in different forms of hepatic vascular inflow occlusion in human liver surgeries. / K. Kogure, M. Ishizaki // *Life Sci.* – 1999. – Vol. 64. – P. 305–313.
28. Krishnan, E. Gout and the risk of acute myocardial infarction. / E. Krishnan, J.F. Baker, D.E. Furst, H. R. Schumacher // *Arthritis Rheum.* – 2006. – Vol. 54. – P. 2688–2696.
29. Krishnan, E. Declines in mortality from acute myocardial infarction in successive incidence and birth cohorts of patients with rheumatoid arthritis. / E. Krishnan, V.B. Lingala, G. Singh // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1774–1779.
30. Kroll, K. Capillary endothelial transport of uric acid in guinea pig heart. / K. Kroll, T.R. Bukowski, L.M. Schwartz // *Am J Physiol.* – 1992. – Vol. 262. – P. H420–H431.
31. Li, D. Relationship between serum uric acid and selected cardiovascular risk factors in Hangzhou populations Songklanakar. / D. Li, X. Yu, S. Siriamornpun // *J. Sci. Technol.* – 2006. – Vol.28(Suppl. 1). – P.133–137.
32. Liese, A.D. Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. / A.D. Liese [et al.] // *Epidemiology.* – 1999. – Vol. 10. – P. 391–397.
33. Raatikainen, M.J. Contribution of endothelium and cardiomyocytes to hypoxia-induced adenosine release. / M.J. Raatikainen [et al.] // *J. Mol. Cell Cardiol.* – 1994. – Vol.26. – P.1069–80.
34. Reunanen, A. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality. / A. Reunanen [et al.] // *Acta Med Scand Suppl.* – 1982. – Vol. 668. – P.49–59.
35. Schlotte, V. Effect of uric acid and chemical analogues on oxidation of human low density lipoprotein in vitro. / V. Schlotte, A. Sevanian, P. Hochstein, K.U. Weithmann // *Free Rad Biol Med.* – 1998. – Vol.25. – P.839–47.
36. Skinner, K.A. Nitrosation of uric acid by peroxy nitrite. Formation of a vasoactive nitric oxide donor. / K.A. Skinner [et al.] // *J Biol Chem.* – 1998. – Vol.273. – P.24491–7.
37. The Coronary Drug Project Research Group. Serum uric acid: its association with other risk factors and with mortality in coronary heart disease. *J Chron Dis.* – 1976. – Vol.29. – P.557–69.
38. Tiong, A.Y. Inflammation and coronary artery disease. / A.Y. Tiong, D. Brieger // *Am Heart J.* – 2005. – Vol.150. – P.11–8.
39. Tsutsumi, Z. Total plasma homocysteine is not increased in Japanese patients with gout. / Z. Tsutsumi [et al.] // *J Rheumatol.* – 2002. – Vol.29(8). – P.1805–6.
40. Wannamethee, S.G. Serum urate and the risk of major coronary heart disease events. / S.G. Wannamethee [et al.] // *Heart.* – 1997. – Vol.78. – P.147–53.
41. Webb, D.J. The pharmacology of human blood vessels in vivo. / D.J. Webb // *J Vasc Res.* – 1995. – Vol.32. – P.2–15.
42. Zhang, C. Homocysteine induces programmed cell death in human vascular endothelial cell through activation of the unfolded protein response. / C. Zhang [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2001. – Vol.276. – P. 35867–35874
43. Zweier, J.L. Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. / J.L. Zweier [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1988. – Vol.85. – P. 4046–4050.
44. Ильиных, Е. В. Факторы риска развития кардиоваскулярных заболеваний у больных подагрой: автореф. дис... канд. мед. наук: 14.00.39 / Е. В. Ильиных; Рос. мед. ун-т. – М., 2006. – 21 с.

Поступила 12.06.08