

Кепурко Т.Л., Снежицкий В.А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Кеурко Т., Snezhitskiy V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Прогностическое значение нарушений обмена мочевой кислоты и полиморфизм генов у пациентов с артериальной гипертензией

Prognostic significance of disorders of uric acid metabolism and polymorphism of the genes in hypertensive patients

Резюме

Сердечно-сосудистые заболевания в настоящее время являются ведущей причиной инвалидности и смертности в Беларуси. Одним из них является артериальная гипертензия. В течение последних десятилетий значительное количество эпидемиологических исследований показали наличие связи бессимптомной гиперурикемии с развитием артериальной гипертензии. Мочевая кислота является конечным продуктом метаболизма пуриновых оснований человека. Однако вопрос о роли мочевой кислоты в патогенезе артериальной гипертензии остается открытым. Данная статья посвящена рассмотрению мочевой кислоты как независимого предиктора развития эссенциальной артериальной гипертензии. Приведены данные генетических исследований, указывающие на взаимосвязь уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и риска развития АГ. Знание генотипов, ассоциируемых с гиперурикемией, могло бы помочь идентифицировать людей с риском развития АГ задолго до появления клинических признаков заболевания.

Ключевые слова: мочевая кислота, гиперурикемия, артериальное давление, артериальная гипертензия, полиморфизм генов.

Abstract

Cardiovascular diseases are currently the leading cause of disability and mortality in Belarus. One of them is arterial hypertension. In recent decades, a significant number of epidemiological studies showed the association between asymptomatic hyperuricemia and development of arterial hypertension. Uric acid is the final product of metabolism of human purine bases. However, the question of the role of uric acid in the pathogenesis of hypertension remains open. This article is devoted to consideration of uric acid level as an independent predictor of development of essential hypertension. There are presented the data of genetic studies, including the relationship between serum uric acid level and the risk of hypertension. Knowing the genotypes associated with hyperuricemia could help to identify people with the risk of development of hypertension long before manifestation of the clinical signs of the disease.

Keywords: uric acid, hyperuricemia, blood pressure, hypertension, gene polymorphism.

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в настоящее время являются ведущей причиной инвалидности и смертности в Беларуси. В Европе распространенность артериальной гипертензии (АГ) находится в диапазоне 30–45% общей популяции, с резким возрастанием по мере старения [1]. По прогнозам европейских экспертов, к 2025 г. 29,0% мужчин и 29,5% женщин в мире будут иметь АГ, однако распространенность может существенно различаться в различных регионах Европы и мира [2].

Артериальная гипертензия в Республике Беларусь – общепризнанный основной фактор риска (ФР) развития инфаркта миокарда (ИМ) и острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [3].

Результаты эпидемиологических исследований показали значимую связь между АГ и ишемической болезнью сердца (ИБС), мозговым инсультом, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической почечной недостаточностью (ХПН). Поэтому необходимость дальнейших усилий по совершенствованию подходов к диагностике, лечению, профилактике АГ для снижения распространенности ССЗ и ассоциированной с ними смертности не вызывает сомнений [4]. Конкретные причины артериальной гипертензии остаются неизвестными в 90% случаев [5].

Сегодня накоплено много данных о роли нарушений пуринового обмена в развитии целого ряда заболеваний, в том числе сердечно-сосудистых [6].

Установлена независимая взаимосвязь между уровнем мочевой кислоты (УМК) и заболеваемостью и смертностью от сердечно-сосудистой патологии, а также риском развития коронарных заболеваний и частотой госпитализаций.

Обнаружено, что у пациентов с артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца, застойной сердечной недостаточностью и (или) нарушением почечной функции наблюдается более высокий уровень мочевой кислоты, чем в здоровой популяции. Злокачественная гипертензия также связана со значимым повышением уровня МК [7].

Гиперурикемия – повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин, нередкая находка в клинической практике [8]. Бессимптомное увеличение уровня МК имеют 5–8% в популяции, и только у 5–20% из них развивается подагра [9]. По данным исследований, повышение систолического давления >140 мм рт. ст. регистрируется у 45% лиц с подагрой, а диастолического >90 мм рт. ст. – у 43% [10].

Существует несколько потенциальных механизмов, благодаря которым мочевая кислота может играть патогенетическую роль в развитии сердечно-сосудистой заболеваемости.

Один из них – влияние ксантинооксидазы, фермента, участвующего в распаде пуринов до мочевой кислоты. Ксантинооксидаза присутствует в пероксисомах большинства клеток организма, являясь источником супероксидных радикалов и индуктором окислительного стресса. Наивысшая активность ксантинооксидазы обнаруживается в эндотелии. Эндотелиальная ксантинооксидаза играет решающую роль в сосудистом окислительном стрессе и определяется гораздо в большей концентрации в сосудах, пораженных атеросклерозом, чем в здоровой сосудистой ткани. Образующиеся свободные радикалы оказывают прямое

повреждающее действие на кардиомиоциты, вызывая ишемию и другие сосудистые повреждения [11].

Повышенный уровень мочевой кислоты усиливает окисление липопротеидов низкой плотности и способствует липидной перекиссации. Оксидантный стресс и повышение оксигенации липопротеидов низкой плотности в стенке артерий может играть роль в прогрессировании атеросклероза. Также мочевая кислота может быть вовлечена в адгезию и агрегацию тромбоцитов. Это породило гипотезу о том, что гиперурикемия повышает риск коронарного тромбоза у пациентов с уже имеющимися коронарными заболеваниями [12].

Еще один пусковой механизм, посредством которого мочевая кислота вызывает артериальную гипертензию, обусловлен эндотелиальной дисфункцией за счет активации ренин-ангиотензиновой системы, подавлением продукции эндотелиального оксид азота (NO) и индукцией окислительного стресса, что приводит к вазоконстрикции прегломерулярных артериол и повышению артериального давления. Персистирующая гиперурикемия приводит к артериопатии аферентных клубочковых артерий и нарушению канальцево-интерстициальных функций, что обуславливает общую и регионарную вазоконстрикцию, которая может сопровождаться почечной ишемией, стимулирующей образование свободных радикалов. В результате почечной ишемии происходит местное образование ангиотензина II, который способствует структурным изменениям микрососудов и изменениям гемодинамики, повышению сосудистого сопротивления, снижению объема ультрафильтрации в клубочках и фильтрации натрия. Все это способствует развитию артериальной гипертензии.

Оксид азота, синтезируемый в клетках эндотелия, является важнейшим мощным эндогенным вазодилататором. Доказано его влияние как на системное артериальное давление (АД), так и на почечную гемодинамику. Уменьшение продукции NO приводит к снижению папиллярного кровотока, интерстициального гидростатического давления и экскреции натрия на 30% без изменения общего почечного и кортикального кровотока и клубочковой фильтрации.

Здоровый эндотелий секретирует NO в ответ на различного рода стимулы, в том числе на повышение АД, растяжение сосудов и их усиленную пульсацию. NO играет существенную роль в регуляции АД, процессов тромбообразования и в предупреждении атеросклероза. У здоровых людей сердечно-сосудистая система постоянно находится под влиянием релаксирующего действия NO, однако у пациентов с артериальной гипертензией это влияние NO ослаблено [13].

Мочевая кислота также стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов путем активации ростовых факторов, вазоконстрикторных и провоспалительных молекул. Таким образом, мочевая кислота является не только маркером, но и активным компонентом развития артериальной гипертензии [14].

Повышенное потребление с пищей пуринов и/или белков, высокие дозы алкоголя или нарушения в системе ферментов, метаболизирующих ксантины, снижение скорости клубочковой фильтрации, прием тиазидных или тиазидоподобных диуретиков приводит к увеличению уровня мочевой кислоты [15].

Значительное влияние на уровень мочевой кислоты оказывают и демографические факторы: география, раса, пол и возраст. По данным разных исследований, гиперурикемия наблюдается у 2% взрослого населения США, 17% населения Франции, 7% – Испании, 19,3% – России. Чаще она встречается у представителей черной расы и у мужчин. Низкий уровень урикемии у женщин репродуктивного возраста объясняется влиянием эстрогенов на канальцевую экскрецию уратов, повышение их почечного клиренса. С началом менопаузы уровень урикемии приближается или равен таковому у мужчин соответствующего возраста [5]. У мужчин уровень МК остается довольно постоянным в течение всей жизни. У детей уровень МК всегда ниже, чем у взрослых, во время пубертатного периода он повышается, достигая взрослых значений [16].

Впервые положительную связь между уровнем мочевой кислоты и коронарными и сердечно-сосудистыми заболеваниями обнаружил британский врач F. Mohamed в 1879 г. Он отметил, что у пациентов с высоким АД более вероятно развитие подагры [17]. Это подтолкнуло его к мысли, что мочевая кислота может служить одной из причин развития АГ.

Первые прямые доказательства влияния гиперурикемии на развитие АГ были продемонстрированы в экспериментальной модели на крысах, где животные были лишены способности метаболизировать мочевую кислоту до аллантиина (основного продукта катаболизма у млекопитающих, предшественником которого является мочевая кислота) [18].

Концепция того, что гиперурикемия является патогенетической основой в развитии артериальной гипертензии, не нова. Так, например, результаты исследований 250 пациентов, опубликованные в 1975 г., показали, что повышенный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови наблюдается у 60% пациентов с АГ и 65% пациентов, страдающих подагрой, имеют АГ [19].

Роль мочевой кислоты как предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности изучалась практически во всех крупных популяционных исследованиях, причем были получены различные результаты. Сопоставление двух наиболее крупных исследований – NHANES и Framingham Heart Study – позволило выявить важную закономерность, подтвердившуюся и в других исследованиях. Оказалось, что в целом в популяциях с более высоким кардиоваскулярным риском возрастает роль мочевой кислоты как независимого фактора риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (кардиоваскулярная смертность была почти в 2 раза выше у лиц, включенных в исследование NHANES, в сравнении с Framingham Heart Study) [20, 21].

Данное положение было подтверждено в исследовании на основе регистра PreCIS database. В исследование были включены 3098 лиц с высоким кардиоваскулярным риском. Период наблюдения составил 14 262 человеко-года. По результатам данного исследования, повышение исходного уровня мочевой кислоты на 1 мг/дл ассоциировалось с увеличением на 39% риска смерти, независимо от других известных факторов риска [22].

Крупное исследование влияния различных факторов на выраженность атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронарографии показало, что уровень мочевой кислоты является

более значимым фактором, определяющим степень поражения коронарных артерий, чем снижение уровня ЛПВП, повышение АД и возраст пациентов [23].

Повышение уровня мочевой кислоты связано с риском развития артериальной гипертензии у нормотензивных лиц. Экспериментальные исследования показали, что повышение уровня мочевой кислоты приводит к развитию артериальной гипертензии за счет прямого влияния мочевой кислоты на гладкие мышцы и эндотелий сосудов. Роль бессимптомной гиперурикемии в развитии артериальной гипертензии доказана в крупном метаанализе 18 исследований, включившем 55 607 человек со средним периодом наблюдения 6 лет и показавшем, что риск развития гипертензии увеличивается на 40%. Кроме того, у подростков с впервые возникшей артериальной гипертензией распространенность повышения уровня мочевой кислоты более 90%. В данной популяции препараты, снижающие уровень МК, приводят к снижению АД, сопоставимому с эффектом основных классов антигипертензивных препаратов [24].

Важной представляется роль мочевой кислоты как фактора риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ, что подтверждается данными проспективных исследований. Вначале были опубликованы данные исследования Worksite Treatment Program, в котором у 8690 пациентов в течение года был достигнут контроль артериального давления и затем поддерживался в течение 18 лет. У тех пациентов, у которых уровень МК в ходе терапии повысился (в среднем на 1 мг/дл), наблюдалось на 32% больше сердечно-сосудистых событий, несмотря на одинаковый контроль артериального давления. Кардиоваскулярный риск, ассоциированный с повышением уровня МК на 1 мг/дл, сопоставим, по данным авторов исследования, с повышением на 46 мг/дл уровня общего холестерина или на 10 мм рт. ст. САД [25].

Краеугольным камнем в понимании роли мочевой кислоты как независимого предиктора сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с артериальной гипертензией стало исследование RIUMA Study, включавшее 1720 пациентов с АГ, наблюдавшихся в течение 12 лет. У пациентов с АГ с исходным уровнем МК более 0,396 ммоль/л риск сердечно-сосудистых событий, фатальных сердечно-сосудистых событий и общей смертности был достоверно выше, чем у пациентов с исходным уровнем МК от 0,268 до 0,309 ммоль/л [26].

Следующим важным шагом в доказательстве роли МК как независимого предиктора сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с АГ стало исследование SHEP, включавшее 4327 лиц старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией, лечившихся в течение 5 лет тиазидными диуретиками в сравнении с плацебо с добавлением атенолола или резерпина при необходимости. Прежде всего подтвердилась линейная зависимость у пациентов с АГ количества сердечно-сосудистых событий, за исключением инсультов, от исходного уровня МК. Во-вторых, терапия тиазидным диуретиком в обычных терапевтических дозах (25 мг хлорталидона) у половины пациентов в течение года привела к повышению уровня мочевой кислоты. Однако наиболее важно то, что в группе пациентов, у которых применение тиазидного диуретика привело к повышению уровня МК, количество

сердечно-сосудистых событий было на 42% выше, чем в группе пациентов, у которых не было отмечено повышение МК [27].

Таким образом, исследование SHEP дало два важных вывода для клинической практики. Применение тиазидных диуретиков в обычных терапевтических дозах приводит у половины пациентов в течение года к бессимптомному повышению уровня МК, с которым ассоциируется значительное увеличение количества кардиоваскулярных событий. Следовательно, у таких пациентов необходимо мониторингирование уровня МК и его снижение. Это положение отражено в новом Консенсусе экспертов ACCF/ANA 2011 по лечению гипертензии у пожилых [28].

Доказана роль мочевого кислоты и в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с артериальной гипертензией. В экспериментальных исследованиях было показано, что аллопуринол обладает способностью предотвращать развитие ГЛЖ при отсутствии снижения артериального давления. Полагают, что МК обладает способностью стимулировать рост кардиомиоцитов. Роль гиперурикемии в развитии ГЛЖ у пациентов с артериальной гипертензией была подтверждена в крупном японском исследовании, в котором участвовало 3305 мужчин в возрасте 35–66 лет. ГЛЖ диагностировалась на основании ЭКГ-критериев Соколова – Лайона и/или Корнельского индекса. Повышение уровня мочевого кислоты в пределах 0,39–0,65 ммоль/л, или 6,6–11,0 мг/дл, значительно и достоверно увеличивало количество пациентов с ГЛЖ независимо от индекса массы тела, уровня креатинина, наличия диабета и дислипидемии. Аналогичные результаты были получены у лиц с нормальным артериальным давлением [29].

Наиболее часто бессимптомная гиперурикемия выявляется у пациентов с артериальной гипертензией с абдоминальным ожирением. Роль МК как фактора риска кардиоваскулярной заболеваемости и смертности хорошо изучена у лиц с метаболическим синдромом (МС). Абдоминальное ожирение у половины пациентов запускает активацию синтеза адипокинов и цитокинов. Повышение синтеза адипокинов, наряду с другими факторами, приводит к развитию основных компонентов МС: резистентности периферических тканей к инсулину, дислипидемии и дисфункции эндотелия. Дальнейшее прогрессирование процесса приводит, в свою очередь, к повышению АД, развитию сахарного диабета 2-го типа, ускоренному прогрессированию атеросклероза и соответствующим клиническим проявлениям [30].

Согласно данным Национального исследования здоровья и питания США (NHANES 2007), в ходе перекрестного исследования 4817 пациентов повышенный уровень мочевого кислоты в сыворотке крови ассоциировался с гипертензией независимо от факторов риска, таких как курение, ожирение, сахарный диабет, нарушение почечной функции [29].

16-летний опыт исследования Pressioni Arteriose Montorate E Loro Associazioni (PAMELA) 2045 пациентов продемонстрировал значимую взаимосвязь уровня мочевого кислоты и артериального давления. Мочевая кислота была независимым предиктором впервые выявленной гипертензии при домашнем и офисном измерении АД с постепенным прогрессированием АД с каждым увеличением уровня МК на 1 мг/дл в сыворотке крови [31].

По данным многочисленных эпидемиологических исследований, повышение уровня МК выявлено у 25–60% пациентов с нелеченой эссенциальной АГ и приблизительно у 90% пациентов с недавно развившейся гипертензией [32]. Согласно данным Национального исследования здоровья и питания США (NHANES, 1999–2006), установлено, что при превышении порога концентрации МК 5,5 мг/дл (330 мкмоль/л) вероятность обнаружить повышенное АД у американских подростков увеличивается в 2 раза [33]. Более того, еще одно исследование показало, что повышенный уровень МК в детском возрасте является предиктором повышенного АД во взрослом возрасте [34].

Результаты проспективного 5-летнего наблюдения 2170 человек г. Витебска в 2007/2008 гг. – 2012/2013 гг. с нормальным уровнем АД и 1257 человек, страдающих АГ, продемонстрировали значимую положительную связь между уровнем МК и частотой новых случаев АГ с поправкой на возраст и пол. Высокий уровень МК так же, как и систолическое артериальное давление и высокий индекс массы тела, являлись наиболее значимыми факторами, влияющими на частоту новых случаев АГ [35].

Данные многочисленных наблюдений и исследований поддерживают гипотезу, что повышенный уровень мочевой кислоты предшествует развитию артериальной гипертензии и может иметь прямую патогенетическую связь в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, вызывая сосудистые изменения, приводящие к ухудшению контроля артериального давления.

В некоторых клинических испытаниях была исследована эффективность медикаментозного снижения уровня мочевой кислоты с целью предупреждения и лучшего контроля за артериальной гипертензией. Открытое пилотное исследование Feig D.I. et al. в 2004 г., в ходе которого 5 пациентов с впервые выявленной АГ получали ингибитор ксантиноксидазы – аллопуринол в течение 1 месяца без перерыва, продемонстрировало снижение уровня мочевой кислоты, которое было связано со снижением АД (с 140 на 131 мм рт. ст., $p < 0,017$). Четверо из пяти пациентов отмечали нормализацию АД [36].

Тем же ученым в 2008 г. было исследовано 30 пациентов с впервые выявленной эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени, которые были разделены на группы, одна из них получала терапию аллопуринолом. В группе пациентов, получавших аллопуринол, наблюдалось снижение «офисного» АД по сравнению с группой плацебо.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови способствует снижению артериального давления у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией 1-й степени [37].

Впечатляющие результаты были получены в исследованиях Anker et al. в Великобритании у пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Первоначально при наблюдении 112 пациентов было выявлено, что уровень МК – наиболее сильный предиктор не только выживания, но и частоты госпитализаций. Позже эти результаты были подтверждены при наблюдении отдельной группы из 182 пациентов с застойной сердечной недостаточностью. Фактически оказалось, что УМК – более сильный предиктор исходов, чем фракция выброса [38].

При мультивариантном анализе повышение уровня МК на 1 мг/дл увеличивает частоту сердечно-сосудистых событий на 10% у пациентов с артериальной гипертензией, что равноценно повышению САД на 10 мм рт. ст. или повышению уровня холестерина на 20 мг/дл. Анализ этих данных показал взаимосвязь между использованием диуретиков, уровнем МК и сердечными событиями: у пациентов на диуретической терапии с повышением уровня МК развитие сердечно-сосудистых событий встречается значительно чаще [39].

Gertler et al. в 1951 г. сообщили о связи между уровнем мочевого кислоты и инфарктом миокарда. Проведенные большие эпидемиологические исследования подтвердили положительную связь между повышением уровня мочевого кислоты и риском коронарных заболеваний как в общей популяции, так и среди гипертензивных пациентов [12]. Вопрос о том, является ли высокий уровень мочевого кислоты независимым фактором риска развития коронарных заболеваний, случайным повышением или маркером дегенеративных сосудистых заболеваний, еще не решен.

Данные некоторых исследований дают предположение, что повышение уровня мочевого кислоты у пациентов с артериальной гипертензией возникает вследствие уменьшения канальцевой секреции мочевого кислоты [16]. Такое снижение секреции может быть связано с повышением канальцевой реабсорбции натрия, индуцированной инсулином. Селективная инсулинорезистентность характерна для пациентов с артериальной гипертензией, а инсулин обладает сильным натрий-удерживающим эффектом, который сопровождается снижением почечной экскреции мочевого кислоты. Гиперинсулинемия также способна повышать активность симпатической нервной системы, которая может способствовать повышению уровня МК в крови. Тот факт, что гиперурикемия может являться показателем инсулинорезистентности, подтвердился 8-летним исследованием, доказавшим связь между уровнем МК и инсулинорезистентностью [40].

Имеются доказательства того, что наследственность оказывает существенное влияние на величину артериального давления. Считается, что примерно половина вариабельности уровня артериального давления в человеческой популяции определяется генетическими факторами, другая половина – влияниями среды. Генетические методы исследования являются одними из наиболее современных и перспективных методов в диагностике.

Изучение полиморфизма генов, которые регулируют уровень мочевого кислоты в сыворотке крови, может представлять собой новый подход в дальнейшем исследовании взаимосвязи между МК и атеросклерозом.

Так, в перекрестном исследовании 449 пациентов из 107 семей генетически гомогенной популяции Южной Италии Francesca Mallanaci et al. в 2015 г. обнаружил, что уровень МК был взаимосвязан с однонуклеотидным полиморфизмом rs734553 в гене SLC2A9. Ученые выявили связь между генетическим маркером уровня мочевого кислоты полиморфизмом гена SLC2A9 и фенотипическими маркерами атеросклероза, такими как толщина интима-медии, внутренний диаметр сонных артерий и артериальная жесткость, посредством измерения скорости пульсовой

волны. Перечисленные параметры существенно коррелировали с полиморфизмом гена уровня мочевой кислоты SLC2A9 [41].

По данным генетического исследования 516 пациентов в 2012 г. Parsa A. et al. выявлена взаимосвязь между однонуклеотидным полиморфизмом rs16890979 в гене SLC2A9 и уровнем мочевой кислоты и артериальным давлением [42].

Результаты полногеномного поиска ассоциаций (GWA) в 2008 г. продемонстрировали взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов в гене SLC2A9, которые были связаны с низкой почечной экскрецией мочевой кислоты. Однонуклеотидный полиморфизм rs16890979 в гене SLC2A9 приводил к замещению аминокислоты валин на изолейцин и имел самую сильную связь с концентрацией мочевой кислоты [43, 44].

Данные исследования Dehghan et al. в 2008 г. показали взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма rs2231142 в гене ABCG2 с концентрацией мочевой кислоты и подагрой, что позволяет предположить возможную причинную связь в развитии артериальной гипертензии [45].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперурикемия – сильный, независимый и, главное, модифицируемый предиктор сердечно-сосудистой и общей смертности у пациентов с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском.

В настоящее время результаты многочисленных клинических и экспериментальных исследований продемонстрировали прогностическую значимость уровня мочевой кислоты в отношении развития и прогрессирования артериальной гипертензии, учитывая гиперурикемию как значимый биомаркер для диагностики.

Данные некоторых генетических исследований указывают на взаимосвязь уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и риска развития АГ. Знание генотипов, ассоциируемых с гиперурикемией, могло бы помочь идентифицировать людей с риском развития АГ задолго до появления клинических признаков заболевания.

Контроль уровня гиперурикемии, одного из потенциальных механизмов развития АГ, – перспективная область терапевтической медицины.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Bova A. (2009) Mesto antagonistov receptorov angiotenzina II v klinicheskoj praktike [Place of antagonists of angiotensin II receptors in clinical practice]. *Medsitsinskiye Novosti*, no 6, pp. 11–15.
2. Mrochek A., Nechesova T. (2010) Diagnostika, lechenie i profilaktika arterial'noj gipertenzii [Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension]. *Nacional'nye rekomendacii GU «RNPC «Kardiologiya»*, pp. 6–7.
3. Snezhitskiy V. (2009) *Farmakoterapiya v kardiologii* [Pharmacotherapy in cardiology]. Grodno: Grodnenskiy gosudarstvennyj meditsinskij universitet, pp. 43–58.
4. Vertkin A., Skotnikov A. (2009) Arterial'naya gipertenziya: perspektivy sovremennoj farmakoterapii i znachenie vysokoselektivnyh blokatorov angiotenzinovyh receptorov. [Hypertension: perspectives of modern pharmacotherapy and significance of highly selective blockers of angiotensin receptors]. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*, vol. 17, no 18, pp. 1188–1193.

5. Belkov S., Chernov A. (2003) Gipertonicheskie krizy [Hypertensive crises]. *Moskovskij medicinskij zhurnal*, no 3, pp. 29–32.
6. Deshko M., Snezhitskiy V., Madekina G., Dolnik I., Panasyuk O., Zhuk Ya. (2015) Prognosticheskoe znachenie giperurikemii u patsientov s fibrillyatsiey predserdiy i serdechnoy nedostatochnostyu s sohranennoy fraktsiey vyibrosa [Prognostic significance of hyperuricemia in patients with atrial fibrillation and heart failure with preserved ejection fraction]. *Kardiologiya*, no 10, pp. 52–57.
7. Kobalova Zh., Tolkacheva V., Karaulova Yu. (2002) Mochevaya kislota – marker ili novyy faktor riska razvitiya serdechno-sosudistyyh oslozhneniy? [Uric acid – marker or a new risk factor of cardiovascular complications?]. *Ros. med. zhurn.*, no 10, pp. 431.
8. Virsaladze D., Tetradze L. (2007) Urovni mochevoy kisloty v syvorotke krovi u patsientov s metabolicheskim sindromom [Levels of uric acid in the blood serum in patients with metabolic syndrome]. *Med. Novosti Gruzii*, no 5, pp. 35–37.
9. Bespalova I., Kalyuzhin V., Medyantsev Yu. (2012) Bessimptomnaya giperurikemiya kak komponent metabolicheskogo sindroma [Asymptomatic hyperuricemia as a component of metabolic syndrome]. *Byulleten sibirskoy meditsiny*, no 3, pp. 14–17.
10. Mateus M., Cruz C. (2001) Prevalence and characterization of uric gout disease in a rheumatology outpatient's clinic. *Ann. Rheum. Dis.*, vol. 60, p. 328.
11. Rock K., Kataoka H. (2012) Uric acid as a danger signal in gout and its comorbidities. *Nat Rev Rheumatol.*, vol. 9, pp. 13–23.
12. Goya W. (2001) Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Current Hypertension Reports*, vol. 3, pp. 190–196.
13. Markel' A., Blohin A., Ivanova L. (2008) Sistema krovoobrashcheniya i arterial'naya gipertoniya: biofizicheskie i genetiko-fiziologicheskie mekhanizmy, matematicheskoe i komp'yuternoe modelirovanie [Blood circulatory system and arterial hypertension: biophysical and genetic-physiological mechanisms, mathematical and computer modeling]. *Monografiya*, pp. 10–30.
14. Schachter M. (2005) Uric acid and hypertension. *Curr. Pharm. Des.*, vol. 11, no 32, pp. 4139–4143.
15. Bil'chenko A. (2011) Korrektsiya giperurikemii kak faktora riska serdechno-sosudistoy zabolevaemosti i smertnosti [Correction of hyperuricemia as a risk factor of cardiovascular diseases and mortality]. *Arterial'naya gipertenziya*, vol. 5, izd. 19, pp. 90–96.
16. Ruilope L., Garcia-Puig J. (2001) Hyperuricemia and Renal Function. *Current Hypertension Reports*, vol. 3, pp. 197–202.
17. Mohamed F. (1879) On chronic Brights disease, and its essential symptoms. *Lancet*, vol. 1, pp. 399–401.
18. Mazzali M., Hughes J., Kim Y-G. (2001) Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*, vol. 38, pp. 1101–1106.
19. Bulpitt C. (1975) Serum uric acid in hypertensive patients. *Br Heart J.*, vol. 37, pp. 1210–1215.
20. Niskanen L., Laaksonen D., Nyyssonen K., Alfthan G., Lakka H., Lakka T. (2004) Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men: a prospective cohort study. *Arch. Intern. Med.*, vol. 164, iss. 14, pp. 1546–1551.
21. Fang J., Alderman M. (2000) Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992. *JAMA*, vol. 283, iss. 18, pp. 2404–2410.
22. Ioachimescu A., Brennan D., Hoar B. (2008) Serum uric acid is an independent predictor of all-cause mortality in patients at high risk of cardiovascular disease: a preventive cardiology information system (PreCIS) database cohort study. *Arthritis Rheum.*, vol. 58, iss. 2, pp. 623–630.
23. Hu W. (2009) Correlation between cardiovascular risk factors and the severity of coronary artery lesions in female patients. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, vol. 29, iss. 2, pp. 307–309.
24. Grayson P., Kim S. (2011) Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res.*, vol. 63, pp. 102–110.
25. Alderman M., Cohen H., Madhavan S. (1998) Distribution and determinants of cardiovascular events during 20 years of successful antihypertensive treatment. *J. Hypertens.*, vol. 16, pp. 761–769.
26. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusano F., Porcellati C., Brunetti P. (2000) Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *Hypertension*, vol. 36, iss. 6, pp. 1072–1078.

27. Franse L.V., Pahor M., Di Bari M. (2000) Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the elderly Program (SHEP). *J Hypertens*, vol. 18, pp. 1149–1154.
28. ACCF/AHA (2011) expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*, vol. 123.
29. Mitsuhashi H., Yatsuya H., Matsushita K. (2009) Uric Acid and Left Ventricular Hypertrophy in Japanese Men. *Circ. J.*, vol. 73, pp. 667–672.
30. Puig J., Martinez M. (2008) Hyperuricemia, gout and the metabolic syndrome. *Curr. Opin. Rheumatol.*, vol. 20, iss. 2, pp. 187–191.
31. Bombelli M., Ronchi I. (2014) Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality. *J Hypertens.*, vol. 32, pp. 1237–1244.
32. Feig D., Kang D-H., Richard J. (2008) Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med.*, no 23, pp. 359–376.
33. Loeffler L., Navas-Acien A., Brady T. (2012) Uric acid level and elevated blood pressure in US Adolescents. *Hypertension*, vol. 59, pp. 811–817.
34. Alper AB Jr., Chen W., Yau L. (2005) Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*, vol. 45, iss. 1, pp. 34–38.
35. Podpalova, O., Zhurova O., Balashenko N. (2017) Rol' mochevoj kisloty v razvitii arterial'noj gipertenzii v belorusskoj gorodskoj neorganizovannoj populyacii [Role of uric acid in development of arterial hypertension in the Belarusian urban unorganized population]. *Dostizheniya fundamental'noj, klinicheskoy mediciny i farmacii: materialy 72-j nauch. ses. sotr. un-ta* [Achievements of fundamental clinical medicine and pharmacy: materials of 72nd scientific session of the university staff], pp. 222–224.
36. Feig D., Nakagawa T. (2004) Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int.*, vol. 66, pp. 281–287.
37. Mancia G. (2015) Hyperuricemia, urate deposition and association with hypertension. *CMPO*, vol. 31, iss. 2, pp. 15–19.
38. Anker S., Doehner W. (2003) Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation*, vol. 107, iss. 15, pp. 1991–1997.
39. Alderman M. (2001) Serum uric acid as a cardiovascular risk factor for heart disease. *Current Hypertension Reports*, vol. 3, pp. 184–189.
40. Kerkalainen P., Sarlund H., Laakso M. (2000) Long-term association of cardiovascular risk factors with impaired insulin secretion and insulin resistance. *Metabolism* vol. 49, pp. 1247–1254.
41. Francesca M. (2015) A genetic marker of uric acid level, carotid atherosclerosis, and arterial stiffness: a family-based study. *AJKD*, pp. 294–302.
42. Parsa A, Brown E, Weir M. (2012) Genotype-based changes in serum uric acid affect blood pressure. *Kidney Int.*, vol. 81, pp. 502–507.
43. Wallace C., Newhouse S., Braund P. (2008) Genome-wide association study identifies genes for biomarkers of cardiovascular disease: serum urate and dyslipidemia. *Am J Hum Genet.*, vol. 82, iss. 1, pp. 139–149.
44. Vitart V., Rudan I., Hayward C. (2008) SLC2A9 is a newly identified urate transporter influencing serum urate concentration, urate excretion and gout. *Nat Genet.*, vol. 40, iss. 4, pp. 437–442.
45. Dehghan A., Köttgen A., Yang Q. (2008) Association of three genetic loci with uric acid concentration and risk of gout: a genome-wide association study. *Lancet*, vol. 372, iss. 9654, pp. 1953–1961.