

Мочевая кислота — ключевой компонент “кардиоренометаболического континуума”

Ж.Д. Кобалава¹, Ю.В. Котовская¹, В.В. Толкачева¹, А.С. Мильто²,

¹Российский университет дружбы народов; ²Городская клиническая больница № 64 г. Москвы. Москва, Россия

Uric acid — the key component of “cardio-reno-metabolic continuum”

Zh.D. Kobalava¹, Yu.V. Kotovskaya¹, V.V. Tolkacheva¹, A.S. Milto²,

¹Russian University of People's Friendship; ²Moscow City Clinical Hospital No. 64. Moscow, Russia

В последние годы сформировалась концепция “кардиоренометаболического континуума”, в основе которой лежит представление об общности патогенеза, наличии общих факторов риска (ФР) развития и прогрессирования, а также о существенном значении нарушений функции почек от субклинических проявлений до терминальной почечной недостаточности для исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). В обзоре суммированы данные о роли мочевой кислоты в качестве маркера нарушения функции почек и ФР развития ССЗ, приведены результаты собственных исследований авторов.

Ключевые слова: мочевая кислота, риск развития сердечно-сосудистых осложнений, артериальная гипертензия, метаболический синдром.

The recently emerged concept of cardio-reno-metabolic continuum supports common pathogenesis, development and progression risk factors (RF) for renal dysfunction and cardiovascular disease (CVD), as well as the importance of renal dysfunction, from subclinical disturbances to terminal renal failure, for CVD outcomes. The review summarizes the data on uric acid as a marker of renal dysfunction and CVD RF. Original results, obtained by the authors, are also presented.

Key words: Uric acid, cardiovascular event risk, arterial hypertension, metabolic syndrome.

В последние годы сформировалась концепция “кардиоренометаболического континуума”, в основу которой положено представление об общности патогенеза, наличии общих факторов риска (ФР) развития и прогрессирования, а также о существенном значении нарушений функции почек от субклинических проявлений до терминальной почечной недостаточности для исходов сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1,2].

Впервые о возможной ассоциации между содержанием мочевой кислоты (МК) и риском ССЗ сообщалось в Британском медицинском журнале еще в 1886г. Давно привлекает внимание клиницистов изучение причинно-следственных взаимосвязей между повышением уровня МК и такими состояниями, как ожирение, нарушение функции почек, артериальная гипертензия (АГ) и атеросклероз (АС). Е.М.Тареев в своей монографии “Гипертоническая болезнь” в 1948г писал о частом сочетании АГ и метаболических нарушений (МН), к числу которых относятся не только ожирение, нарушения углеводного и липидного обменов, но и гиперурикемия [3]. Вопрос о том, является МК самостоятельным ФР развития сердеч-

но-сосудистых осложнений (ССО), продолжает оставаться в центре внимания исследователей.

Впервые в рекомендациях по лечению пациентов с АГ упоминание о необходимости определения уровня МК появилось в третьей версии доклада экспертов НОК в 1984г [4]. Обоснованием для определения этого показателя послужили данные о нежелательных эффектах диуретиков в отношении МК.

В 2003г экспертами Европейского общества по АГ определение концентрации МК было введено в перечень обязательных исследований больных АГ [5]. Впоследствии эти положения были отражены в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов 2004г [6] и сохранили свои позиции в обновленной версии европейских рекомендаций 2007г [7]. Показатель не учитывается при стратификации по риску, однако его повышение >300 мкмоль/л рассматривается как признак поражения почек [5–7].

Образование МК и патогенез гиперурикемии

МК образуется вследствие распада пуринов, под действием ксантин дегидрогеназы или ксан-

тин оксидазы. Нормальный уровень МК < 420 $\mu\text{моль/л}$ у мужчин (7 мг/дл) и < 360 $\mu\text{моль/л}$ у женщин (6 мг/дл). Уровень МК повышается с возрастом. Вследствие урикозурического эффекта эстрогенов, у женщин в менопаузе содержание МК ниже, чем у мужчин того же возраста. Почки экскретируются ~ 2/3 дневной продукции МК; остаток разрушается в желудочно-кишечном тракте. МК свободно фильтруется почечными клубочками, 99 % реабсорбируется в проксимальном канальце и затем секретируется. В канальцевой секреции уратов участвует транспортная система обмена анионов, которая находится в проксимальном канальце почки. Нарушением функционирования этой системы может частично объяснить гиперурикемию, наблюдаемую у больных АГ. Таким образом, причины гиперурикемии можно разделить на две большие группы:

- связанные с увеличением образования МК: наследственные ферментные дефекты; болезни, ведущие к гиперпродукции пурина; состояния с повышением катаболизма или снижением синтеза; прием некоторых лекарств;

- связанные со снижением почечного клиренса уратов: врожденные дефекты канальцевой функции; болезни, ведущие к снижению клиренса уратов; некоторые лекарства и особенности диеты [8–12].

Роль МК в патогенезе АГ и МН

Взаимосвязь величины артериального давления (АД) и содержания МК носит, по-видимому, двусторонний характер:

- АГ может приводить к гиперурикемии;
- МК непосредственно индуцирует АГ и заболевания почек [8–12].

При внутривисочечной ишемии, вызванной АГ, образуется лактат вследствие развития тканевой гипоксии, которая препятствует нормальному функционированию системы обмена анионов, ответственной за секрецию уратов. Тканевая гипоксия может приводить к локальному образованию МК. Ишемия нарушает структуру аденозинтрифосфата (АТФ), который является субстратом (аденозин и гипоксантин) для образования МК. Развитие гиперурикемии после гипоксических состояний подтверждает это предположение. Повышение активности симпатической нервной системы (СНС) снижает экскрецию МК, однако механизм остается неизвестным [12].

Гиперинсулинемия (ГИ), часто рассматриваемая как патогенетическая основа МН, способствует снижению экскреции МК и натрия путем уменьшения канальцевой секреции и/или повышения реабсорбции. Ввиду того, что ГИ возможно повышает активность СНС, увеличение уровня МК может отражать влияние обоих механизмов [8,9].

Повышение МК часто расценивается как предиктор АГ.

В эксперименте острое повышение МК обладает антиокислительными свойствами. Хроническое

повышение МК нарушает эндотелиальную функцию, активирует ренин-ангиотензиновую систему и повышает АД [13–16]. Снижение МК не только предотвращает гемодинамические и гистологические изменения, но и большинство проявлений метаболического синдрома (МС), включая развитие АГ, ГИ, гипертриглицеридемии (ГТГ) и ожирение [17]. Со временем повышение МК приводит к структурным микрососудистым изменениям и интерстициальному воспалению с развитием солечувствительности [16].

Результаты эпидемиологических исследований показали ассоциацию МК с ожирением и АГ [16,18]. Повышение МК служит предиктором развития АГ [19–21]. В пилотном исследовании продемонстрировано, что снижение концентрации МК может снизить АД и предотвратить формирование АГ [22], в настоящее время эта гипотеза тестируется [9].

Среди механизмов, благодаря которым повышение МК приводит к АГ и МС, рассматриваются следующие: МК влияет на эндотелий, гладкомышечные клетки и адипоциты; она ингибирует эндотелиальную NO-синтазу, стимулирует процессы воспаления, активирует локальную продукцию ангиотензина II, стимулирует никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидазу, тормозит адипокины [8,9,23]. Для реализации этих эффектов необходимо проникновение уратов в клетку; механизмы такого проникновения до конца не ясны. Существует предположение, что они могут включать реакцию уратов с кислородом или азотом с образованием свободных радикалов.

Повышение содержания МК у пациентов с АГ отражает нарушение функции почек. Эта концепция поддерживается следующими фактами [24]:

- только у пациентов с гиперурикемией, но не с нормоурикемией, отмечается повышение сосудистого почечного сопротивления, более того, существует прямая взаимосвязь между уровнем МК и сопротивлением почечных сосудов и обратная — с почечным кровотоком,

- микроальбуминурия (МАУ) у больных АГ указывает на сосудистое повреждение; есть прямая взаимосвязь между МАУ и уровнем МК сыворотки крови,

- пациенты с высоким содержанием МК представляют собой популяцию с наиболее тяжелым поражением почек и сосудов,

- нарушение почечной гемодинамики способствует нарушению метаболизма МК у пациентов с семейной нефропатией, ассоциированной с гиперурикемией.

Таким образом, повышение МК может рассматриваться как предиктор АГ. Увеличение содержания МК у пациентов с АГ является важным маркером почечного повреждения.

МК как ФР развития ССО в общей популяции

В конце XIX века появились сообщения о росте частоты ССЗ у больных подагрой [25]. Пациенты

с ССЗ, такими как инфаркт миокарда (ИМ), в возрасте < 40 лет имеют более высокий уровень МК [26].

Эти клинические наблюдения послужили основанием для эпидемиологических исследований, которые были проведены во второй половине XX века в общей популяции и в группах больных определенными заболеваниями. Большинство исследований подтвердило роль МК как ФР ССЗ.

При 10-летнем наблюдении у пациентов с гиперурикемией было отмечено 10-кратное повышение риска ишемической болезни сердца (ИБС) или АГ [27]. Пациенты с АГ также имели в 3 раза более высокий риск развития подагры, чем лица с нормальным уровнем АД [28].

В 12-летнем проспективном исследовании Chicago Industry Heart Study, начатом в 60-х годах, у женщин уровень МК был независимым ФР повышенной частоты ССЗ и смертности. Сходная тенденция наблюдалась среди мужчин, однако после изучения других важных ФР она оказалась незначимой [29]. В начале в 1970-е гг. исследование NHANES I (National Health And Nutrition Epidemiologic Study I) были включены 14 тыс. случайно отобранных американцев, которых наблюдали до их смерти. Первые данные этого исследования были опубликованы в 1994-е гг. как результаты наблюдения за период 1971–1986 гг. Выявлена связь между начальным уровнем МК и сердечно-сосудистыми исходами, однако она была независимой и статистически значимой только для женщин. При продолжении наблюдения за участниками NHANES I, включая период 1986–1992 гг., когда показатель смертности увеличился более чем в 2 раза (1593 случая), зависимость между содержанием МК и сердечно-сосудистыми событиями стала более выраженной. Если ранее положительная связь была выявлена только у женщин, то теперь ее обнаружили у мужчин. Получена зависимость уровня МК от расы (у негров он был выше, чем у белых). При этом риск развития ССЗ у мужчин негроидной расы при наличии гиперурикемии увеличился только в 2 раза, а у женщин — в 8 раз. Подобную связь наблюдали только у женщин > 45 лет [30].

В ряде исследований было продемонстрировано, что связь между уровнем МК и коронарной болезнью сердца (КБС) может быть обусловлена АГ, использованием диуретиков, гиперлипидемией или ранее существующей КБС; в некоторых исследованиях обнаружена независимая от этих факторов корреляция. Уровень МК был независимым ФР смерти от ССЗ у женщин, не имевших заболеваний сердца, через 5–12 лет наблюдения, но не в первые 5 лет. У мужчин подобная связь отсутствовала. В Chicago Heart Association Detection in Industry Study была показана независимая корреляция между уровнем МК и риском смерти от ССЗ у женщин; у мужчин она отсутствовала. В этом исследовании с участием > 6 тыс. женщин в возрасте 35–64 лет, независимая связь между уровнем МК и КБС наблюдалась в основном

у женщин в возрасте 55–64 лет, т. е. в постменопаузе, которую предположительно объяснили гормональным влиянием [31]. Причины половых различий пока не ясны [25]. Существует мнение, что определенную роль играют половые гормоны; у женщин, принимающих препараты эстрогена и прогестерона, концентрация МК значительно ниже, чем у женщин, которые никогда их не принимали. В период постменопаузы содержание МК выше, чем до ее наступления.

В исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) не было получено связи между уровнем МК и ранними проявлениями АС — толщиной интимамедии сонной артерии у мужчин и женщин. Учитывая непостоянство результатов, полученных в различных популяционных исследованиях и у различных возрастных групп, можно предположить, что независимая роль МК в развитии КБС у женщин очень мала [32].

МК как ФР развития ССО у больных АГ

Связь между уровнем МК и частотой ССЗ изучалась, по крайней мере, в 20 эпидемиологических исследованиях у больных АГ. Однако детальный анализ свидетельствует о том, что зависимость между уровнем МК, риском ИБС, смертностью от ССЗ и смертностью от любых причин (ОС) является спорной. Более чем в половине исследований (11 из 20; 55 %) получена значимая, независимая ассоциация между уровнем МК и риском развития ССЗ в большинстве групп (чаще у женщин). В остальных исследованиях специалисты пришли к выводу, что вышеуказанную зависимость нельзя объяснить взаимодействием между МК и другими ФР, такими как возраст, пол, ожирение, ГТГ и инсулинорезистентность (ИР). Это противоречие можно объяснить комплексом взаимосвязей между уровнем МК, сердечно-сосудистыми ФР, дизайном популяционных исследований и использованием различных методов при анализе результатов [25]. Обнаружено, что повышение уровня МК у белых пациентов с нелеченной АГ позволяет предсказать повышение риска ССЗ и ОС. При уровне МК $\geq 6,2$ мг/дл у мужчин и $\geq 4,6$ мг/дл у женщин относительный риск (ОР) сердечно-сосудистых событий повышался в 1,73 раза — 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,02–3,79. В этом исследовании участвовали только нелеченные пациенты, поэтому судить о прогностическом значении и изменении концентрации МК на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) нельзя [33].

Значение динамики содержания МК на фоне лечения для клинических исходов

При повышении уровня МК могут развиваться подагра и нефролитиаз, однако лечить бессимптомную гиперурикемию нецелесообразно. В Hypertension Detection and Follow-up Program, частота подагрических атак в течение 5 лет составила 2,7 % у пациентов с гиперурикемией [34]. Отсутствовала корреляция и между повышенным содержанием МК и уровнем

креатинина крови. Таким образом, ни исходное значение МК, ни его изменения на фоне лечения не приводят к повреждению почек. Предполагали, что содержание МК в крови увеличивается в результате того, что на последней фазе пуринового метаболизма образуются реактивные кислородные радикалы, которым принадлежит важная роль в повреждении тканей; их количество повышается у пациентов с АГ. МК также может влиять на АС путем воздействия на выработку цитокинов. Способствует ли назначение аллопуринола, ингибирующего ксантиноксидазу и снижающего синтез МК, в дополнение к антигипертензивной терапии, максимальному положительному влиянию на сердечно-сосудистую систему, остается пока областью для дальнейших исследований.

Усиление связи уровня МК с ССЗ у больных АГ на фоне лечения было обнаружено в нескольких проспективных исследованиях. У 7978 пациентов, получавших АГТ, стратификационный анализ подтвердил наличие связи между концентрацией МК и ССЗ во всех подгруппах, в т.ч. у больных, у которых имелись или отсутствовали признаки поражения почек, а также пациентов, получавших и не получавших диуретики [35].

В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale Study) была выявлена отчетливая ассоциация с ССЗ не только уровня МК до назначения лекарственных препаратов, но и с уровнем МК в ходе лечения. При различиях в содержании МК 1,45 мг/дл (0,086 ммоль/л) различия частоты неблагоприятных исходов составляли 22 %. По данным многофакторного анализа, увеличение концентрации МК на 1 мг/дл у пациентов с АГ повышало частоту сердечно-сосудистых событий на 10 %. Сходный эффект дает увеличение систолического АД (САД) на 10 мм рт.ст. или уровня общего холестерина (ОХС) на 20 мг/дл [35].

Особый интерес вызывает влияние повышения уровня МК на фоне терапии диуретиками на основные сердечно-сосудистые исходы. К увеличению МК в сыворотке приводят все тиазидные диуретики за счет снижения почечной экскреции МК. Этот эффект зависит от дозы.

В плацебо-контролируемом исследовании SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) через 1 год лечения тиазидным диуретиком или приема плацебо уровень МК повысился, по крайней мере, на 1 мг/дл у 50 % пациентов в группе активной терапии. Положительное влияние АГТ на риск развития ИМ наблюдалось только при отсутствии повышения уровня МК на ≥ 1 мг/дл. У пациентов, у которых концентрация МК увеличилась, частота ССО не отличалась от таковой в группе плацебо (ОР 0,96; 95 % ДИ 0,67–1,39). В то же время у больных, у которых уровень МК не изменился или повысился менее чем на 1 мг/дл, риск сердечно-сосудистых событий был достоверно ниже, чем в группе плацебо (ОР 0,56; 95 % ДИ 0,37–0,85) [36].

Однако, в целом в исследовании SHEP сердечно-сосудистые исходы были лучше в группе пациентов, леченных диуретиком по сравнению с плацебо. Существует ряд доводов в пользу того, что повышение МК на фоне лечения диуретиком можно рассматривать и как предиктор улучшения исходов. Например, повышение МК ассоциировалось с улучшением прогноза у пациентов с острым инсультом [37].

В исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) повышение МК и другие нежелательные метаболические эффекты хлорталидона не ухудшили исходы по сравнению с амлодипином и лизиноприлом [38].

В исследовании ACTION (A Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS) у больных стабильной стенокардией, среди которых > 50 % имели в анамнезе АГ, сравнивалась эффективность добавления нифедипина GITS (gastro-intestinal therapeutic system) 60 мг/сут. или плацебо к стандартной терапии у 7665 пациентов. Клиренс креатинина, но не уровень МК, оказался важным независимым ФРОС или сердечно-сосудистых событий. По сравнению с плацебо в группе нифедипина отмечено достоверное снижение концентрации МК на 3 % ($p < 0,001$) по отношению к исходному уровню через 6 мес. Эти различия сохранялись до конца исследования и не могли быть объяснены частотой приема диуретиков или аллопуринола. Снижение риска развития ССО в группе нифедипина оказалось воспроизводимым во всех стратах показателей, характеризующих функцию почек, в т.ч. уровня МК [39].

В качестве гипотезы, объясняющей отсутствие неблагоприятного эффекта диуретик-индуцированного повышения МК на исходы, предполагают значение мощного антиокислительного действия МК, дополняющего высокую антигипертензивную эффективность этих препаратов. Эти два механизма могут иметь значение для защиты сосудистой стенки и сердца и улучшения исходов [40].

Взаимосвязь МК с другими ФР и поражением органов-мишеней у больных АГ

В ряде исследований подчеркивается роль ИР и ожирения как ФР развития гиперурикемии. ИР определенно может повышать АД, увеличивая тубулярную реабсорбцию натрия или повышая активность СНС. В некоторых популяционных исследованиях наблюдалась связь гиперурикемии с САД и ДАД, однако она значительно уменьшалась при учете индекса массы тела (ИМТ), что может свидетельствовать о большой роли ожирения в развитии гиперурикемии [8,9,16].

В клинике был изучен обмен МК у 491 больного АГ. Частота гиперурикемии у больных АГ с МС составила 37,8 %, без МС – 22 %. При увеличении длительности заболевания, число пациентов с гиперурикемией достоверно не менялось. У пациентов с гиперурикемией отмечены более низ-

кие суточные индексы (СИ) САД и ДАД и высокая их вариабельность (Var.). Выявлена прямая корреляция между уровнем МК и уменьшением СИ АД и Var. АД. Установлена достоверная зависимость между содержанием МК в крови и среднесуточным средним АД ($r=0,06$, $p<0,01$), САД в дневное время ($r=0,33$, $p<0,01$) и СИ ДАД ($r=-0,3$, $p<0,001$) [41].

При разделении больных на две группы в зависимости от концентрации МК в крови: $МК \geq 300$ мкмоль/л — 48 % пациентов, $МК < 300$ мкмоль/л — 52 % пациентов, у больных I группы были выше САД и ДАД в ночные часы и меньше степень ночного снижения (СНС) АД [42]. Имела место достоверная прямая корреляция между уровнем МК и САД ночью и СИ САД и ДАД, причем связь уровня МК с последними показателями была достоверной только в I группе больных. У этих пациентов были выше уровни ОХС, ХС липопротеидов низкой плотности, ТГ и ниже концентрации ХС липопротеидов высокой плотности. При анализе динамики АД на фоне 2–3 компонентной АГТ в зависимости от уровня МК было показано, что добиться адекватного контроля АД у больных с гиперурикемией значительно труднее [41,42].

Были установлены многочисленные корреляции между содержанием МК и другими показателями МС: ТГ сыворотки ($r=0,34$, $p<0,001$), глюкозой плазмы натощак ($r=0,37$, $p<0,01$). Сила связи была большей у мужчин с коэффициентами корреляции по Спирмену $r=0,42$ для ТГ ($p<0,01$) и $r=0,4$ для глюкозы ($p<0,01$). Установлена прямая корреляция между уровнем МК и индексом массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) ($r=0,3$, $p<0,001$), которая также зависела от пола. У женщин она отсутствовала, а у мужчин была достоверной ($r=0,34$, $p<0,05$). Еще более отчетливой взаимозависимость оказалась у больных с гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ) на эхокардиограмме ($n=81$). При этом сохранялись межполовые различия, выявленные в общей группе пациентов: коэффициент корреля-

ции Спирмена у мужчин составил 0,65; у женщин достоверная связь между уровнем МК и ИММЛЖ отсутствовала [41].

При генетическом анализе у больных с ГЛЖ достоверно более высокие уровни МК обнаружены у больных с DD-генотипом ангиотензин-превращающего фермента ($321 \pm 12,1$ vs $274 \pm 10,2$ мкмоль/л у пациентов с генотипами ID и DD). В течение года оценивали динамику ГЛЖ на фоне 2–3-компонентной антигипертензивной терапии. У 49,4 % она была рефрактерной к лечению — снижение ИММЛЖ <10 % по сравнению с исходным). Исходное содержание МК было практически одинаковым у пациентов с чувствительной и резистентной ГЛЖ — $293,5 \pm 32,4$ и $285,2 \pm 32,1$ мкмоль/л, соответственно, однако его динамика имела отчетливые различия: у пациентов с резистентной ГЛЖ имело место достоверное увеличение урикемии на фоне терапии, а уровень МК в конце лечения был достоверно выше, чем у пациентов с чувствительной ГЛЖ — $413 \pm 40,8$ и $312 \pm 34,7$ мкмоль/л, соответственно ($p<0,05$) [43].

Было показано взаимоусиливающее предсказывающее значение повышения МК и ММЛЖ у 619 больных АГ. Установлена независимая взаимосвязь между МК и ММЛЖ, а сочетание значений $ММЛЖ >126,9$ г/м² у мужчин, $>112,0$ г/м² у женщин и $МК >374,4$ мкмоль/л, $> 303,3$ мкмоль/л, соответственно, выше медианы ассоциировались со значительным увеличением риска развития ССО (ОР 2,38; $p=0,03$), что было значительно выше, чем для каждого из факторов в отдельности [44].

Таким образом, уровень МК в сыворотке крови тесно связан с нарушениями липидного обмена, ожирением, неблагоприятными изменениями суточного профиля АД, ГЛЖ и ее рефрактерностью к лечению. У пациентов с гиперурикемией (> 300 мкмоль/л) риск развития поражения органов-мишеней усугубляется более выраженными метаболическими и гемодинамическими нарушениями, трудностями достижения адекватного контроля АД.

Литература

1. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Кардиоренальный синдром (почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний). Клин фармаколог 2002; 11(3): 16–8.
2. Мухин Н.А., Моисеев С.В., Кобалава Ж.Д. и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. Тер архив 2004; 6: 39–46.
3. Тареев Е.М. Гипертоническая болезнь. Москва “Медицина” 1948.
4. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Артериальная гипертония: основные положения современных руководств. Москва 2005; 96 с.
5. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertension 2003; 21: 1011–53.
6. Профилактика, диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации, 2-й пересмотр. www.cardiosite.ru
7. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25: 1105–87.
8. Johnson RJ, Kang D-H, Feig D, et al. Is There a Pathogenetic Role for Uric Acid in Hypertension and Cardiovascular and Renal Disease? Hypertension 2003; 41: 1183–90.
9. Johnson RJ, Feig DI, Nakagawa T, et al. Pathogenesis of essential hypertension: historical paradigms and modern insights. J Hypertens 2008; 26: 381–91.
10. Бугаева Н.В., Балкаров И.М. Артериальная гипертония

- и нарушение пуринового обмена. Тер архив 1996; 68(1): 36–9.
11. Мухин Н.А, Балкаров И.М., Моисев С.В. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. Тер архив 2004; 9: 5–10.
 12. Johnson RJ, Kivlighn SD, Kim YG, et al. Reappraisal of the Pathogenesis and consequences of hyperuricemia in hypertension, cardiovascular disease, and renal disease. *Am J Kid Dis* 1999; 33: 225–34.
 13. Kang DH, Park SK, Lee IK, Johnson RJ. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxide production of human vascular cells. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3553–62.
 14. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int* 2005; 67: 1739–42.
 15. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F991–7.
 16. Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. *Hypertension* 2002; 40: 355–60.
 17. Nakagawa T, Hu H, Zharikov S, et al. A causal role for uric acid in fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F625–31.
 18. Johnson RJ, Tittle S, Cade JR, et al. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol* 2005; 25: 3–8.
 19. Jossa F, Farinaro E, Panico S, et al. Serum uric acid and hypertension: the Olivetti heart study. *J Hum Hypertens* 1994; 8: 677–81.
 20. Masuo K, Kawaguchi H, Mikami H, et al. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003; 42: 474–80.
 21. Sundstrom J, Sullivan L, D'Agostino RB, et al. Relations of serum uric acid to longitudinal blood pressure tracking and hypertension incidence. *Hypertension* 2005; 45: 28–33.
 22. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA, et al. Hypothesis: uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney Int* 2004; 66: 281–7.
 23. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S, Johnson RJ. Adverse effects of the classical antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. *Am J Physiol Cell Physiol* 2007; 293: C584–96.
 24. Puig GJ, Ruilope LM. Uric acid as a cardiovascular risk factor in arterial hypertension. *J Hypertens* 1999; 17: 869–72.
 25. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Толкачева В.В., Караулова Ю.Л. Мочевая кислота-маркер и/или новый фактор риска развития сердечно-сосудистых осложнений? *Клин фармакотер* 2002; 11(3): 32–9.
 26. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1951; 34: 1421–31.
 27. Fessel WJ. High uric acid as an indicator of cardiovascular disease. Independence from obesity. *Am J Med* 1980; 68: 401–4.
 28. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am J Med* 1987; 82: 421–6.
 29. Alderman MH. Serum Uric Acid As a Cardiovascular Risk Factor for Heart Disease. *Current Hypertens Reports* 2001; 3: 184–9.
 30. Fang J, Alderman MN. Serum uric acid and cardiovascular mortality – The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study 1971–1992. *JAMA* 2000; 283: 2404–10.
 31. Levine W, Dyer AR, Shekelle RB, et al. Serum uric acid and 11.5-year mortality of middle-aged women: findings of the Chicago Heart Association Detection Project in Industry. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 257–67.
 32. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, et al. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: atherosclerosis risk in communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 136–43.
 33. Verdecchia P, Schillaci G, Reboldi GP, et al. The relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PIUMA study. *Hypertension* 2000; 36: 1072–8.
 34. Langford HG, Blaufox MD, Borhani NO, et al. Is thiazide-produced uric acid elevation harmful? Analysis of data from the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Arch Intern Med* 1987; 147: 645–9.
 35. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S, Kivlighn S. Serum uric acid and cardiovascular events in successfully treated hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 34: 144–50.
 36. Franse LV, Pahor M, DiBari M, et al. Serum uric acid, diuretic treatment and risk of cardiovascular events in the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Hypertens* 2000; 18: 1149–54.
 37. Chamorro A, Obach V, Cervera A, et al. Prognostic significance of uric acid serum concentration in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 2002; 33: 1048–52.
 38. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker versus diuretic: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
 39. Ruilope LM, Kirwan B-A, de Brouwer S, et al. Uric acid and other renal function parameters in patients with stable angina pectoris participating in the ACTION trial: impact of nifedipine GITS (gastro-intestinal therapeutic system) and relation to outcome. *J Hypertens* 2007; 25: 1711–8.
 40. Reyes A J, Leary WP. The increase in serum uric acid induced by diuretics could be beneficial to cardiovascular prognosis in hypertension: a hypothesis. *J Hypertens* 2003; 21: 1775–7.
 41. Кобалава Ж.Д. Клиническое и фармакодинамическое обоснование выбора антигипертензивных препаратов у больных эссенциальной гипертензией с сопутствующими факторами риска. Диссерт доктора мед наук. Москва 1997.
 42. Дроздов В.Н. Обмен мочевой кислоты у больных гипертонической болезнью с метаболическим синдромом. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 1999.
 43. Караулова Ю.Л. Клинико-генетические детерминанты чувствительности/устойчивости гипертрофии левого желудочка к антигипертензивной терапии. Автореф диссерт канд мед наук. Москва 2001.
 44. Iwashima Y, Horio T, Kamide K et al. Uric Acid, Left Ventricular Mass Index, and Risk of Cardiovascular Disease in Essential Hypertension. *Hypertension* 2006; 47: 195–202.

Поступила 04/05–2008