Содержание мочевой кислоты и ее роль на ранних стадиях гипертонической болезни

Е.В.Ощепкова, В.А.Дмитриев, О.В.Половиткина, В.Н.Титов
ФГУ РКНПК Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва
НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова, Москва

The level of uric acid and its role at early stages of essential hypertension

Oschepkova E.V., Dmitriev V.A., Polovitkina O.V., Titov V.N.

Aim: correlation of uric acid (UA) level on serum blood and urine with indicators of not specific inflammation and clinical characteristic in essential hypertension (EH) patients. ***Methods:*** 67 patients with EH (48 men) 30-65 years age (44±2) with stage 1 EH (n=37) and 2 (n=30) with moderate or high cardiovascular (CV) risk. The control group - 14 healthy peoples: (6 men) 45,5±2,1 years age with normal blood pressure (BP). The normal level of C-reactive protein (CRP) is less 3 mg/l. The normal level of UA in blood is 202,3-416,5 mkmol/l, and in urine is 1,48-4,43 mmol/24 hour. The estimates of creatinine clearance by the Cockroft-Gault formula. ***Results:*** the patients with EH have bigger level CRP, UA in blood and urine than healthy peoples with normal BP. Higher levels UA in blood and urine have patients even with early stages EH and moderate CV risk. The bigger level of UA in blood has EH patients with obesity and dyslipidaemia. The level of UA in blood and urine is higher at EH patients with hyperfiltration vs patients with normal creatinine clearance. ***Conclusion:*** the patients with early stage of EH have higher level of UA in blood and urine than healthy peoples with normal BP. The level of UA in blood and urine is correlated with dyslipidaemia. ***Key words:*** essential hypertension, uric acid, non specific inflammation

Цель: изучение взаимоотношений уровня мочевой кислоты сыворотки крови и мочи с показателями неспецифичного воспаления и клинической характеристикой больных ГБ. ***Материалы и методы:*** Обследовано 67 больных с ГБ (48 мужчин и 19 женщин), в возрасте от 30 до 65 лет, (в среднем 44 ± 2 г.), из них: 37 больных с I и 30–II степенью АГ умеренного и высокого риска ССО. Контрольная группа состояла из 14 здоровых добровольцев: (6 мужчин, 8 женщин) в возрасте 45,5 ± 2,1 лет с нормальным уровнем АД. Определение концентрации СРБ проведено высокочувствительным методом турбидиметрии на биохимическом автоанализаторе "HITACHI" 912, фирмы Хофман Ла Рош, Швейцария. За нормальное содержание СРБ принималась величина менее 3 мг/л. Определение мочевой кислоты сыворотки крови (МКСК) и мочи (МКМ) у больных ГБ, проведено УФ методом на биохимическом автоанализаторе "HITACHI" 912 фирмы Хофман ла Рош, Швейцария (норма МКСК- 202,3-416,5 мкмоль/л; норма МКМ 1,48-4,43 ммоль/сут). Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле Кокрофта-Гаулта. ***Результаты:*** установлено достоверно большее содержание С-реактивного белка, МКСК и МКМ у больных ГБ, чем у здоровых добровольцев с нормотензией. Более высокие значения МКСК и МКМ обнаружены уже на ранних стадиях ГБ - I ст, умеренный риск ССО. При сопоставлении уровня МКСК с клинической характеристикой больных ГБ выявлено ее большее содержание у больных ГБ с ожирением и нарушениями липидного обмена. У больных ГБ с клубочковой гиперфильтрацией выявлено достоверно большее содержание МКМ и МКСК, чем у больных с нормальной скоростью клубочковой фильтрации. ***Заключение:*** У больных гипертонической болезнью уже на ранних стадиях заболевания наблюдаются достоверно более высокие уровни мочевой кислоты в сыворотке крови и мочи, чем у здоровых лиц с нормотензией и ее позитивная ассоциация с нарушениями липидного обмена.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, мочевая кислота сыворотки крови и мочи, неспецифичное воспаление

Контактная информация:
Ощепкова Елена Владимировна - доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории профилактики артериальной гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий», 121552, Москва, 3-я Черепковская ул., д. 15-А; Телефон/факс: (495) 414-66-63 (рабочий); E-mail: arthyplab@list.ru.
Дмитриев В.А. - сотрудник лаборатории профилактики артериальной гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий».
Половиткина О.В.- сотрудник лаборатории профилактики артериальной гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий».
Титов В.Н. - сотрудник лаборатории профилактики артериальной гипертонии, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс Росмедтехнологий».

Значение гиперурикемии в развитии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в рамках заболевания «подагра» достаточно хорошо изучено. Первое упоминание о подагре датируется 2600 г. до н. э., когда впервые египтянами был описан подагрический артрит большого пальца ноги (по современной терминологии, подагрическая артропатия). Гиппократом в 400 г. до н. э. описаны симптомы подагры. В XX в. дана клиническая характеристика подагры, включая подагрическую артропатию, мочекаменную болезнь с развитием интерстициального нефрита, артериальную гипертонию (АГ) со всеми вытекающими из этого последствиями (ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, инсульт) [1].

В 1950-х годах в крупных эпидемиологических исследованиях было показано, что бессимптомная гиперурикемия (ГУ), наряду с АГ, гиперхолестеринемией, курением, является фактором риска развития ССЗ. В последние годы результаты ряда крупных исследований подтвердили эту точку зрения [2–7]. Также были получены данные о том, что ГУ может быть фактором риска развития эссенциальной гипертонии [8–12].

Одним из механизмов развития АГ при ГУ может быть развитие интерстициального нефрита. Кристаллы мочевой кислоты (МК) активируют резидентный макрофаг в интерстициальной ткани почек с последующей экспрессией интерлейкина-1 и -6 (ИЛ-1, -6) и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), что в конечном счете приводит к активации воспалительных реакций и развитию интерстициального нефрита [13].

До настоящего времени роль МК в организме до конца не изучена, рассматривается ее полифункциональность [1]. Повышение МК у человека в процессе онто- и филогенеза, как предполагается, было способом борьбы с гипотензией на фоне низкосолевой диеты путем мутации в кодоне гена 33 уриказы, с потерей ее активности [1, 14].

Существует несколько гипотез о функциональной роли МК в организме человека. МК может быть нейротрансмиттером и стимулировать эмоциональную и физическую активность. В эксперименте показано, что МК увеличивает катехоламины в *striatum* и *substancia nigra* мозга [15], повышает уровень кортикостероидов [16]. Обнаружено, что МК может обладать антиоксидантными свойствами за счет инактивации внеклеточной супероксиддисмутазы и ксантиноксидазы [17, 18], вместе с тем при других условиях в организме МК может обладать прооксидантными свойствами [19, 20].

В литературе обсуждается роль МК в регуляции артериального давления (АД). МК стимулирует локальную и системную

Таблица 1. Содержание СРБ, МКСК и МКМ у больных с ГБ и здоровых лиц с нормотензией

Показатель	Больные ГБ (n=67)	Здоровые лица с нормотензией (n=14)	*p*
СРБ, мг/л	5,7±0,9	2,2±0,2	<0,05
МКСК, мкмоль/л	335±7	299±14	<0,05
МКМ, ммоль/сут	3,4±0,2	2,6±0,2	<0,05

Таблица 2. Содержание МКСК и МКМ у больных с ГБ в зависимости от пола

Показатель	Мужчины (n=48)	Женщины (n=19)	*p*
МКСК, мкмоль/л	352±7	293±14	<0,001
МКМ, ммоль/сут	3,6±0,2	3,0±0,2	0,06

Таблица 3. Содержание МКСК и МКМ в зависимости от степени повышения АД у больных с ГБ и здоровых лиц с нормотензией

Показатель	I степень повышения АД (n=37)	II степень повышения АД (n=30)	Здоровые лица с нормотензией (n=14)
МКСК, мкмоль/л	332±9*	341±11*	299±14
МКМ, ммоль/сут	3,3±0,3*	3,6±0,2**	2,6±0,2

*p<0,05; **p=0,01.

Таблица 4. Содержание МКСК и МКМ в зависимости от риска развития ССО у больных с ГБ и здоровых лиц с нормотензией

Показатель	Умеренный риск ССО (n=37)	Высокий риск ССО (n=30)	Здоровые лица с нормотензией (n=14)
МКСК, мкмоль/л	339±15*	343±9*	299±14
МКМ, ммоль/сут	2,7±0,3	3,1±0,2*	2,6±0,2

*p<0,05.

ренин-ангиотензиновую систему, блокирует выделение NO из эндотелиальных клеток, что приводит к развитию дисфункции эндотелия [21, 22]. Повышение МК у крыс приводит к развитию солечувствительности, повреждению микрососудов почек, развитию интерстициального нефрита и АГ [23]. Есть данные о повышении МК при ожирении и метаболическом синдроме. Предполагается, что ГУ предшествует развитию метаболического синдрома, вызывая инсулинорезистентность, повышение уровня триглицеридов [24].

В последние годы появились данные о том, что в механизмах развития гипертонической болезни (ГБ) могут иметь место процессы неспецифичного воспаления [25–27]. В собственном исследовании также показано, что у 55% больных с ГБ обнаруживаются повышенное содержание С-реактивного белка (СРБ) и его тесная взаимосвязь с уровнем АД [28]. Вопросу об участии МК, помимо поражения почек, в процессах неспецифичного воспаления у больных с ГБ посвящено немного экспериментальных и клинических работ, результаты которых нередко противоречивы.

Целью настоящего исследования было изучение взаимоотношений уровня МК сыворотки крови и мочи с показателями неспецифичного воспаления и клинической характеристикой больных с ГБ.

Материалы и методы

Обследованы 67 больных с ГБ (48 мужчин и 19 женщин) в возрасте от 30 до 65 лет (средний возраст 44±2 года), из них 37 больных с I и 30 – с II степенью АГ [29, 30]. Контрольная группа состояла из 14 здоровых добровольцев (6 мужчин, 8 женщин) в возрасте 45±2 года с нормальным уровнем АД, подтвержденным суточным мониторированием АД (24-часовое систолическое АД 117±1,9 мм рт. ст. и 24-часовое диастолическое АД 72,6±1,5 мм рт. ст.).

Критериями включения в исследование также были наличие ГБ I–II степени, отсутствие предшествующей антигипертензивной терапии за 2 нед до начала исследования, перенесенные острые воспалительные заболевания и острые респираторные вирусные инфекции не ранее чем через 2 мес после окончания заболевания. Все больные прошли обследование в НИИ кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГУ РКНПК Росздрава с целью верификации диагноза ГБ по принятой двухэтапной схеме обследования [30]. Критериями исключения были больные с АГ с вторичными формами АГ, с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, дыхательной и нервной системы, ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма сердца, инфарктом миокарда и нарушением мозгового кровообращения в анамнезе. В случае обнаружения концентрации СРБ>10 мг/л, согласно рекомендациям Американского общества по изучению СРБ, проводилось его повторное измерение через 2 нед, и при наличии повторно высокой концентрации СРБ в тех же пределах уточнялось наличие острой или обострение хронической инфекции, и больные были исключены из анализа [31]. Все больные находились на стандартной диете. Кровь брали в утренние часы после предварительного 12-часового периода голодания.

Концентрацию СРБ определяли высокочувствительным методом турбодиметрии на биохимическом автоанализаторе «Hitachi 912» («Хофман Ла Рош», Швейцария). За нормальное содержание СРБ принималась величина <3 мг/л [31].

Определение МК сыворотки крови (МКСК) и мочи (МКМ) у больных с ГБ проведено ультрафиолетовым методом на биохимическом автоанализаторе «Hitachi 912» («Хофман ла Рош», Швейцария; норма МКСК – 202,3–416,5 мкмоль/л, норма МКМ – 1,48–4,43 ммоль/сут).

Риск развития сердечно-сосудистых осложнений рассчитывался по Фрамингемской модели.

Брахиоцефальные артерии исследовали методом дуплексного сканирования и цветного картирования потоков крови на приборе «ACUSON 128» (линейный датчик L-538 с частотой 5 и 7 МГц) всем больным с ГБ. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью мультисенсорной системы «ТМ-2425/ТМ-2025» (A&D) и «Meditech». Микроальбуминурию (МАУ) определяли методом турбодиметрии на биохимическом автоанализаторе «Hitachi 912». СКФ рассчитывали по формуле Кокрофта–Гаулта. СКФ>120 мл/мин расценивали как гиперфильтрацию, <80 мл/мин как снижение СКФ [32].

Статистическую обработку данных проводили с применением программ «Statistica 6», которые предусматривают возможность непараметрического анализа. Для выяснения взаимосвязей между показателями применяли метод линейного корреляционного анализа по Спирмену. Для оценки внутригрупповых и межгрупповых различий применяли непараметрические критерии Манна–Уитни. Достоверными считали различия при p<0,05. Результаты представлены как M±SE.

Результаты

Показатели МКСК, МКМ и СРБ у больных с ГБ и практически здоровых лиц представлены в табл. 1, из которой видно, что содержание МК и СРБ в целом по группе достоверно выше у больных с ГБ, чем у лиц с нормотензией. При этом гиперурикемия выявлена только у 3 (2%), а гиперурикозурия – у 12 (18%) больных с ГБ.

Содержание МКСК и МКМ было достоверно выше у мужчин с ГБ, чем у женщин (табл. 2). Анализ в зависимости от возраста не проводился в связи с тем, что возраст больных был в узком диапазоне – 43–48 лет.

Таблица 5. Содержание МКСК и МКМ у больных с ГБ в зависимости от нарушений липидного обмена

Показатель	Общий холестерин		Триглицериды		ЛПНП	
	высокий уровень (n=45)	норма (n=22)	высокий уровень (n=29)	норма (n=38)	высокий уровень (n=22)	норма (n=45)
МКСК, мкмоль/л	336±9	335±11	349±11	325±10	341±12	333±9
МКМ, ммоль/сут	3,7±0,2**	2,8±0,2	3,7±0,3*	3,2±0,2	3,5±0,3	3,4±0,2

Примечание. *p=0,07, **p=0,01.

Не выявлено различий в уровнях МКСК и МКМ у больных с I и II степенью повышения АД. Однако наблюдается тенденция к более высоким значениям МКСК у больных со II степенью повышения АД (табл. 3).

Обращает на себя внимание, что у больных с ГБ с I степенью повышения АД уровни МКСК и МКМ достоверно выше, чем у здоровых лиц с нормотензией. У больных с ГБ с I степенью повышения АД выявлена позитивная корреляционная взаимосвязь уровня МКМ с СРБ (r=0,49; p<0,01). В группе больных с ГБ со II степенью повышения АД подобная взаимосвязь отсутствует. Корреляционная связь МКСК с СРБ у больных с I и II степенью повышения АД отсутствует.

На следующем этапе исследования проведен анализ изучаемых показателей в зависимости от степени риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО; табл. 4).

У больных с умеренным риском ССО наблюдается более высокое содержание МКСК, чем у здоровых лиц с нормотензией. Достоверных различий по содержанию МКСК и МКМ у больных с ГБ с умеренным и высоким риском ССО не выявлено. Содержание МКМ было достоверно более высоким у больных с ГБ с высоким риском, чем у больных с умеренным риском ССО.

У 25 (37%) больных с ГБ выявлены начальные признаки атеросклероза экстракраниальных артерий – стенозы не более 30%. Содержание МКСК и МКМ достоверно не различалось в зависимости от наличия или отсутствия начального атеросклероза сонных артерий (344±10 и 333±10 мкмоль/л, p>0,1; 3,6±0,2 и 3,4±0,2 ммоль/сут; p>0,1).

Уровень МКСК был выше в группе курильщиков (n=28), однако не достиг статистически значимых различий (345±11 и 329±10 мкмоль/л; p>0,1). Содержание МКМ также достоверно не зависело от фактора курения (3,4±0,2 и 3,4±0,2 ммоль/сут; p>0,1).

При изучении содержания МКСК и МКМ в зависимости от уровня липидов установлено достоверно большее содержание МКМ у больных с нарушением липидного обмена, чем у больных со значениями холестерина и триглицеридов в пределах физиологической нормы (табл. 5).

Отмечается более высокое содержание МКСК и МКМ у больных с ожирением (табл. 6).

Проведена оценка содержания МКСК и МКМ у больных с ГБ в зависимости от функционального состояния почек. У больных с клубочковой гиперфильтрацией наблюдалось достоверно большее содержание МКМ и МКСК, чем у лиц со СКФ в пределах физиологической нормы. Содержание изучаемых показателей не различалось у больных с ГБ в зависимости от наличия МАУ. При этом содержание МАУ у больных с гиперфильтрацией и СКФ в пределах нормы наблюдалось в одинаковом проценте случаев (18 и 16% соответственно p>0,1; табл. 7).

Таблица 6. Содержание МКСК и МКМ у больных с ГБ в зависимости от индекса массы тела

Показатель	⩾30 кг/м^2 (n=23)	Менее 25 кг/м^2 (n=21)	p
МКСК, мкмоль/л	354±23	308±13	<0,05
МКМ, ммоль/сут	3,7±0,3	2,7±0,2	<0,01

Обсуждение

В общей популяции наблюдаются значительные колебания частоты ГУ от 8% у женщин и до 35% у мужчин [33–35]. Влияние уровня МК на верхней границе нормы, имеющегося у части больных, на течение ГБ не изучено. В проведенном нами исследовании бессимптомная ГУ выявлена только у 2%, а гиперурикозурия – у 18% обследованных больных с ГБ. Вместе с тем уровни МКСК и МКМ в целом по группе оказались достоверно выше у больных с ГБ, чем у здоровых лиц с нормотензией, что согласуется с данными литературы [36]. Содержание МКСК и МКМ было достоверно выше у мужчин, чем у женщин, что, как предполагается, связано с их разным пищевым поведением [34].

Нами обследованы больные с относительно непродолжительным анамнезом гипертонии (<5 лет) и без ассоциированных клинических состояний (условие включения больных в исследование). Среди обследованных 55% относятся к умеренному риску, 45% – к высокому риску развития ССО. Больных умеренного риска ССО, для которых характерно отсутствие выраженных поражений органов-мишеней и непродолжительный анамнез ГБ, мы условно расценивали как больных с ранними стадиями ГБ.

Одной из задач нашего исследования было изучение содержания МКСК и МКМ у больных с ГБ на ранних стадиях. У больных с ГБ с I степенью повышения АД и умеренным риском ССО наблюдались достоверно более высокие уровни МКСК и МКМ, чем у здоровых лиц с нормотензией. У больных с высоким риском ССО наблюдалась тенденция к более высокому уровню МКСК, чем у больных с умеренным риском ССО. Полученные данные свидетельствуют о повышении уровня МК уже на ранних стадиях заболевания ГБ.

Не выявлено корреляционной связи между содержанием МКСК и уровнями АД, что можно объяснить небольшим разбросом АД у больных с ГБ, включенных в исследование. У больных с ГБ с I степенью повышения АД установлена позитивная корреляционная взаимосвязь между содержанием МКМ и СРБ.

При сопоставлении уровня МКСК с клинической характеристикой больных с ГБ выявлено ее большее содержание у больных с ожирением. Johnson и соавт. полагают, что в осно-

Таблица 7. Содержание МКСК и МКМ у больных ГБ в зависимости от наличия МАУ и СКФ

Показатель	СКФ		Экскреция альбумина с мочой	
	>120 мл/мин (n=28)	80–120 мл/мин (n=39)	наличие МАУ (n=10)	отсутствие МАУ (n=57)
МКСК, мкмоль/л	356±9**	317±10	331±16	338±8
МКМ, ммоль/сут	3,9±0,3*	3,0±0,1	2,9±0,6	3,5±0,1

*p<0,05, **p<0,001.

ве взаимосвязи между содержанием МК и ожирением лежат инсулинорезистентность и дисфункция эндотелия, что в конечном счете приводит к развитию метаболического синдрома [37].

В проведенном исследовании у 67% больных с ГБ выявлены нарушения липидного обмена: гиперхолестеринемия – у 80%, гипертриглицеридемия – у 40%, повышенный уровень липопротеинов низкой плотности – у 30% обследованных. Содержание МКМ было достоверно выше у больных с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией [19]. У больных с нарушениями липидного обмена активизируется окислительный стресс. Остается неясным, наблюдаемое повышение МК у больных с ГБ с нарушением липидного обмена связано с антиоксидантной ролью (предполагается, что в общей антиокислительной активности крови 60% принадлежат МК) [17, 38–42] или с прооксидантным действием МК в условиях усиления окислительного стресса [43]. Необходимы дальнейшие исследования по изучению взаимосвязи уровня МК с показателями липидного обмена, прооксидантной и антиоксидантной активностью сыворотки крови.

В работе изучено содержание МКСК и МКМ в зависимости от функционального состояния почек. У больных с клубочковой гиперфильтрацией (признак раннего нарушения функции почек) наблюдается достоверно большее содержание МКМ, чем у больных с величиной СКФ в пределах физиологической нормы. Известно, что МК вызывает дисфункцию эндотелия [44–46] с последующей пролиферацией гладкомышечных клеток артериол почек [39]. Kang и соавт. полагают, что в основе взаимосвязи МК и СКФ бóльшую роль играет ренин-ангиотензиновая система, в частности МК может активизировать синтез ренина юкстагломерулярным аппаратом почек [21].

У больных с ГБ с I степенью повышения АД и умеренным риском развития ССО обнаружены корреляционные взаимосвязи МКМ с СРБ, что, по-видимому, может свидетельствовать об активации процессов неспецифичного воспаления и их сопряженности с уровнем МК. Данные экспериментальных исследований позволяют предположить, что МК в форме кристаллов играет определенную роль в становлении и течении ГБ, участвуя в процессах неспецифичного воспаления. В частности, кристаллы МК активизируют макрофаги, их инфламосоммы NALP-3, которые отвечают за синтез ИЛ-1, -6 [1]. Martinon и соавт. в 2002 г. продемонстрировали способность МК стимулировать инфламосоммы NALP-3 макрофагов, с последующей активацией фактора некроза опухоли-α, интерлейкина-1. Вместе с тем воспалительные клетки, расположенные относительно кристаллов МК, дополнительно активируются другими молекулами, переносящими сигналы, включая MAP-киназы и NF-kb-фактор с последующим синтезом провоспалительных цитокинов [47]. В эксперименте также выявлено, что МК оказывает влияние на органический транспортер анионов (возможно URAT-1) гладкомышечных клеток сосудистой стенки с последующей активацией митоген-активных протеинкиназ и факторов клеточной транскрипции. При этом усиливается синтез факторов роста (фактор роста тромбоцитов), ответственных за пролиферацию гладкомышечных клеток, хемокинов и СРБ, происходит активация ренин-ангиотензиновой системы, усиление синтеза вазоконстрикторов (циклооксигеназы-2) [11, 21, 48, 49], развитие дисфункции эндотелия [21, 50-52], активизация процессов неспецифичного воспаления, что приводит к развитию АГ [39, 44, 53]. Тем не менее причинно-следственные отношения МК и неспецифичного воспаления остаются невыясненными, что должно быть предметом дальнейших исследований.

Проведенное исследование является пилотным в плане изучения взаимоотношений уровня МК с показателями неспецифичного воспаления и клинической характеристикой больных с ГБ.

Резюмируя результаты проведенного исследования можно заключить, что у больных с ГБ уже на ранних стадиях заболевания наблюдаются достоверно более высокие уровни МК, чем у здоровых лиц с нормотензией, и ее тесная ассоциация с СРБ и нарушениями липидного обмена.

Литература

1. Pillinger MH, Rosenthal P, Abeles AM. Hyperuricemia and gout: new insights into pathogenesis and treatment. Bulletin of the NYU Hospital for joint diseases 2007; 65 (3): 215–21.
2. Gertler MM, Garn SM, Levine SA. Serum uric acid in relation to age and physique in health and coronary heart disease. Ann Intern Med 1951; 34: 1421–31.
3. Brand FN, McGee DL, Kannel WB et al. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: the Framingham study. Am J Epidemiol 1985; 121: 11–8.
4. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW et al. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-Up study. Am J Epidemiol 1985; 141: 637–44.
5. Bengtsson C, Lapidus L, Stendahl C et al. Hyperuricaemia and risk of cardiovascular disease and overall. A 12-year follow-up of participants in the population study of women in Gotheburg, Sweden. Acta Med Scand 1988; 224: 549–55.
6. Reunanen A, Takkunen H, Knekt P et al. Hyperuricemia as a risk factor for cardiovascular mortality 1982; 668: 49–59.
7. Alderman MH. Podagra, uric acid, and cardiovascular disease. Circulation 2007; 116: 880–3.
8. Sundström 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.
9. Perlstein TS, Gumeniak O, Williams GH et al. Uric Acid and the development of hypertension. The Normative Ageing Study. Hypertension 2006; 48: 1031–6.
10. Mellen PB, Bleyer AJ, Erlinger TP et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cobort. The atherosclerosis risk in communities study. Hypertension 2006; 48: 1037–42.
11. Johnson RJ, Feig DI, Herera-Acosta J et al. Resurrection of uric acid as a causal risk factor in essential hypertension. Hypertension 2005; 45: 18–20.
12. Forman JP, Choi H, Curhan GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among man. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 287–92.
13. Мухин НА, Балкаров ИМ., Шоничев ДГ. и др. Формирование артериальной гипертонии при уратном тубулоинтерстициальном поражении почек. Тер. архив. 1999; 6: 23–7.
14. Feig DI, Nakagawa T, Karumanchi SA et al. Hypothesis: Uric acid, nephron number and the pathogenesis of essential hypertension. Kidney Int 2004; 66 (1): 281–7.
15. Church WH, Rappolt G. Nigrostriatal catecbolamine metabolism in guinea pigs is altered by purine enzyme inhibition. Exp Brain Res 1999; 127: 147–50.
16. Challet E, Le Macbo Y, Robin JP et al. Involvement of corticosterone in the fasting-induced rise in pritein utilization and locomotor activity. Pharmacol Biochem Behav 1995; 50: 405–12.
17. Hink HU, Santanam N, Dikalov S et al. Peroxidase properties of extracellular superoxidedismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. Arteriosclerosis Tbrombosis and Vascular Biology 2002; 22: 1402–8.
18. Tan S, Radl r, Gaudier F et al. Physiologic levels of uric acid inbibit xanthine oxidase in human plasma. Pediatr Res 1993; 34: 303–7.
19. Corry DB, Eslami P, Yamamoto K et al. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system. J Hypertension 2008; 26 (2): 269–75.
20. Sautin YY, Nakagawa T, Zharikov S et al. Adverse effects of the cbassical antioxidant uric acid in adypocites: NAD-PH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol 2007; 293: 584–96.
21. Kang DK, Park SK, Lee IK et al. Uric acid-induced C-reactive protein expression: implication on cell proliferation and nitric oxid production of human vascular cells. J Am Soc Nephrology 2005; 16: 3553–62.
22. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney Int 2005; 67: 1739–42.
23. Watanabe S, Kang DH, Feng L et al. Uric acid, hominoid evolution, and the pathogenesis of salt-sensitivity. Hypertension 2002; 40 (3): 355–60.
24. Cainetbon MR, Fortman SP, Palaniappan L et al. Risk factors for progression to incident hyperinsulinemia: the atherosclerosis risk in communiteies study 1987–1998. Am J Epidemiol 2003; 158: 1058–67.
25. Ridker PM, Danielson E, Rifai N et al. Valsartan, Blood pressure reduction and C-reactive protein. Hypertension 2006; 48: 1–7.
26. Paulleto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: the search for link. Nephrol Dial Transplant 2006; 21: 850–3.
27. Kim Chul Sung, Jung Yul Sub, Bum Soo Kim et al. High Sensitivity C-reactive protein an independent risk factor for essential hypertension. Am J Hyperten 2003; 16: 429–33.
28. Ощепкова ЕВ., Дмитриев ВА, Титов ВН и др. Показатели неспецифичного воспаления у больных гипертонической болезнью. Тер. архив. 2007; 79 (12): 18–25.
29. Национальные рекомендации по профилактике диагностике и лечению артериальной гипертонии. ВНОК 2004 г., 2-й пересмотр.
30. Чазова ИЕ., Ощепкова ЕВ., Чихладзе НМ. Артериальная гипертония. Принципы диагностики и лечения (пособие для врачей). М., 2005.
31. Pearson TA, Mensah GA, Wayne Alexander R et al. Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease: Application to Clinical and Public Health Practice: A Statement for Healtbcare Professionals From the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation 2003; 107: 499–511.
32. Cockcroft DW, Gault MN. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976; 16: 31–41.
33. Conen D, Wietlisbach V, Bovet P et al. Prevalence of hyperuricemia and relation of serum uric acid with cardiovascular risk factors in a developing country. BMC Public Health 2004; 4: 9.
34. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB et al. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: The Framingham Heart Study. Ann Int Med 1999; 131: 7–13.
35. Krishnan E, Kwoh CK, Schumacher HR et al. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. Hypertension 2007; 49 (2): 298–303.
36. Niemirska A, Sladouska J, Antoniewicz J et al. Uric acid concentration, metabolic syndrome components and target organ damage in adolescents and adults with essential hypertension. J of Hypertension 2006; 25 (Suppl. 2): s346.
37. Johnson RJ, Sautin Y, Oliver WJ et al. Lessons from comparative physiology: could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society? J Comp Physiol B.
38. McCord JM, Roy RS, Schaffer SW. Free radicals and myocardial ischemia. The role xanthine oxidase. Adv Myocardial 1985; 5: 183–9.
39. Johnson RJ, Duk-Hee Kang, Feig D et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension 2003; 41: 1183–90.
40. Niskanen LK, Laaksonen DE, Nyyssonen K et al. Uric acid level as a risk factor for cardiovascular and all-cause mortality in middle-aged men. Arch Int Med 2004; 164: 1546–51.
41. Squadrito GL, Cueto R, Splenser AE et al. Reaction of uric acid with peroxynitrite and implications for the mechanism of neuroprotection by uric acid. Arch Biochem Biophys 2000; 376: 333–7.
42. Ames BN, Cathcart R, Schwiers E et al. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant- and radical-caused aging and cancer: a hypothesis. Proc Natl Acad Sci USA 1981; 78 (11): 6858–62.
43. de Ferranti S, Rifai N. C-reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. Clinica Chemica Acta 2002; 317: 1–15.
44. Zoccali C, Maio R, Mallamaci F et al. Uric acid and endothelial dysfunction in essential hypertension. J Am Soc Nephrol 2006; 17: 1466–71.
45. Warning WS, Webb DJ, Maxwell SRJ. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. QJM 2000; 93: 707–13.
46. Viazzi F, Parodi D, Leoncini G et al. Serum Uric Acid and Target Organ Damage in Primary Hypertension. Hypertension 2005; 45: 991–6.
47. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflamasomme: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-beta. Moll Cell 2002; 10 (2): 417–26.
48. Mazzali M, Hughes J, Kim Yoon-Goo et al. Elevated uric acid increases bloods pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. Hypertension 2001; 38: 1101–6.
49. Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B, Duk-Hee Kang et al. A unifying pathway for essential hypertension. Am J Hypertens 2005; 18: 431–40.
50. Yasunari K, Maeda K, Nakamura M et al. Oxidative stress in leukocytes is a possible link between blood pressure, blood glucose and C-reactive protein. Hypertension 2002; 39: 777–89.
51. Ruggiero C, Cherubini A, Ble A et al. Uric acid and inflammatory markers. Eur Heart J 2006; 27: 1171-81.
52. Coutinho TA, Turner ST, Peyser PA et al. Associations of serum uric acid with markers of inflammation, metabolic syndrome, and subclinical coronary atherosclerosis. Am J Hypertens 2007; 20 (1): 83-9.
53. Feig DI, Duk Hee Kang, Johnson R. Uric acid and cardiovascular risk. NEJM 2008; 359: 1811-21.