

Гіперурикемія та артеріальна гіпертензія – чи існує зв'язок?

Л.А. Міщенко

ДУ «Національний науковий центр «Інститут кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска НАМН України», Київ

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперурикемія, сечова кислота, артеріальна гіпертензія, гіпертрофія лівого шлуночка, швидкість клубочкової фільтрації

Вперше про зв'язок гіперурикемії з артеріальною гіпертензією (АГ) заговорили наприкінці XIX століття. В 1879 р. в журналі *Lancet* була опублікована стаття, в якій F. Mohomed висловив гіпотезу, що гіпертензія є наслідком циркулюючих в крові токсинів, які спричиняють підвищення артеріального тиску (АТ) з ураженням судин серця і нирок. Базуючись на факті підвищеного АТ у більшості хворих на подагру, одним із таких токсинів він вважав сечову кислоту. В подальшому ця гіпотеза була підтримана й іншими вченими. Американський дослідник N. Devis дотримувався думки, що подагра є провідною причиною АГ, яка проявляється ураженням артерій, інтерстицію нирок та міокардіальною гіпертрофією. Його співвітчизник H. Nuchard припускав, що причинами ураження судин при гіпертензії є сечова кислота, а точніше її підвищений вміст в крові, та вживання жирної їжі. В 1913 р. вперше в експерименті було продемонстровано підвищення АТ на тлі інфузії сечової кислоти кролям [4].

Практично через 100 років, в 70-х роках XX століття, інтерес до вивчення ролі сечової кислоти в розвитку і прогресуванні серцево-судинних захворювань відновився і з того часу невпинно зростає. В епідеміологічних дослідженнях встановлено зв'язок між урикемією та АГ, мозковим інсультом, ішемічною хворобою серця, серцевою недостатністю та ін. Причому цей зв'язок має місце не тільки в умовах вираженої гіперурикемії, лінійна залежність зберігається й в межах нормальних значень сироваткового рівня сечової кислоти [5]. Проте роль гіперурикемії як самостійного чинника ризику серцево-судинних захворювань донині остаточно не з'ясована. Данні масштабного популяційного дослідження

в США свідчать про те, що не тільки подагра, а й безсимптомна гіперурикемія є самостійними предикторами серцево-судинної та загальної смерті, ризик якої лінійно зростає зі збільшенням сироваткового рівня сечової кислоти [6]. В дослідженні MRFIT встановлено прогностичну роль гіперурикемії в розвитку інфаркту міокарда тільки у чоловіків [7], тоді як у дослідженні LIFE тільки у жінок з АГ виявлено прямий зв'язок між підвищенням рівня сечової кислоти та серцево-судинних ускладнень [8]. Результати дослідження RIUMA засвідчили прогностичну роль сечової кислоти у розвитку серцево-судинних подій і загальної смертності у хворих на АГ [9], проте в популяційному дослідженні ARIC не виявлено будь-якої асоціації між сироватковим рівнем сечової кислоти та розвитком серцево-судинних ускладнень в популяції [10]. Інтерес також представляють дослідження, в яких було встановлено, що підвищення рівня сечової кислоти асоціюється з погіршенням когнітивної функції в літніх жінок, а також у осіб середнього віку обох статей [11, 12].

На відміну від серцево-судинних захворювань, більшість досліджень у сфері АГ вказують на зв'язок між урикемією та виникненням гіпертензії. Результати дослідження MRFIT свідчать про зростання ризику АГ на 80% протягом 6 років у чоловіків при вихідному підвищенні сироваткового вмісту сечової кислоти більше 7 мг/дл, незалежно від вихідного рівня АТ, ліпідного профілю, протеїнурії та функціонального стану нирок [13]. Незалежна прогностична роль сечової кислоти в розвитку гіпертензії в жінок була встановлена в дослідженні Nurses Health [14]. Значення сечової кислоти для розвитку АГ у

осіб обох статей підтверджують результати популяційного проспективного дослідження W. Zhang і співав.: відносний ризик АГ після урахування традиційних факторів серцево-судинного ризику в жінок становив 1,85 (95% ДІ 1,06–3,24; $p=0,006$) і був дещо вагомим, ніж у чоловіків – 1,39 (95% ДІ 1,16–1,68; $p=0,003$) [15]. За даними проспективного дослідження в Італійській популяції (2045 учасників, період спостереження 16 років) збільшення сироваткового рівня сечової кислоти на 1 мг/дл призводить до зростання ризику АГ на 34% ($p=0,02$) і на 29% ($p=0,01$) за результатами домашніх і амбулаторних вимірювань відповідно. Крім того, в цьому дослідженні сечова кислота визначена незалежним предиктором серцево-судинної та загальної смерті: її зростання на 1 мг/дл асоціювалось зі зростанням ризику відповідно на 22% ($p=0,03$) та 12% ($p=0,04$) [16].

У метааналізі P.C. Grayson і спіавт., який включив 18 досліджень, що загалом охопили більше 55000 осіб, встановлено, що ризик розвитку АГ збільшується на 41% (ВР 1,41; 95% ДІ 1,23–1,58) за наявності гіперурикемії, при цьому зростання сироваткового рівня сечової кислоти на 1 мг/дл асоціюється зі збільшенням ризику АГ на 13% (ВР 1,13; 95% ДІ 1,06–1,20) [17]. Слід зазначити, що прогіпертензивний ефект гіперурикемії більш виражений у осіб молодого віку. Так, у 90% підлітків з вперше виявленою АГ спостерігається підвищення сироваткового вмісту сечової кислоти більше ніж 5,5 мг/дл, а також прямий лінійний зв'язок між урикемією та рівнем систолічного АТ [18]. Продемонстровано також й зворотну залежність – зниження АТ на тлі зменшення урикемії при застосуванні алопуринолу. У подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні 30 підлітків з м'якою АГ встановлено достовірне, порівняно з плацебо, зниження АТ в групі алопуринолу на тлі зменшення сироваткового рівня сечової кислоти. Офісний систолічний АТ знизився на 6,9 мм рт. ст., діастолічний – на 5,1 мм рт. ст., середньодобовий систолічний і діастолічний АТ – відповідно на 6,3 і 4,6 мм рт. ст. [19]. Вплив алопуринолу на рівень АТ було продемонстровано також у літніх осіб (старших за 65 років) за результатами аналізу бази даних Clinical Practice Research Datalink у Великобританії. Усього 3% від загалу застосовували алопуринол, що асоціювалось зі значним зниженням АТ, яке не залежало від вихідного рівня сечової кислоти або від іншого лікування, яке отримували ці паці-

єнти [20]. Дані метааналізу V. Agarwal та спіавторів, що включив 10 досліджень і 738 осіб, свідчать про незначний, але достовірний ефект алопуринолу в зниженні систолічного і діастолічного АТ – на 3,3 (95% ДІ 1,4–5,3; $p=0,001$) і 1,3 мм рт. ст. (95% ДІ 0,1–2,5; $p=0,03$) відповідно [21].

Експериментальним аргументом на користь того, що гіперурикемія може спричиняти розвиток АГ, є дослідження, в якому продемонстровано розвиток гіпертензії в щурів на тлі фармакологічно-індукованої гіперурикемії [22]. На противагу цьому було показано, що лікування алопуринолом або урикозуричним агентом попереджає її розвиток у експериментальних тварин [23].

Кілька можливих механізмів лежать в основі прогіпертензивної дії сечової кислоти. Доведені в експерименті зміни ниркової гемодинаміки під впливом гіперурикемії (зниження ренального кровообігу за рахунок підвищення інтрагломерулярного тиску та зростання резистивності ниркових артерій) призводять до часткової ішемії нирки, що сприяє активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) з наступним підвищенням АТ і розвитком стійкої гіпертензії [24,25]. Сечова кислота є біологічно амбівалентною речовиною. Вона може проявляти потужну антиоксидантну дію, яка за своєю інтенсивністю не поступається аскорбіновій кислоті, натомість, за певних умов, може мати виражені прооксидантні властивості. Дотепер остаточно не з'ясовано, що детермінує той чи інший шлях біологічних ефектів сечової кислоти. Одна із гіпотез припускає, що на противагу антиоксидантним властивостям сечової кислоти в екстрацелюлярному просторі, в середині клітин вона має прооксидантні та прозапальні властивості. Вважається, що збільшення внутрішньоклітинного вмісту сечової кислоти, яке корелює з її сироватковим рівнем, стимулює продукцію супероксид аніону через активацію НАДФ- та ксантинооксидази. Наслідком інтенсифікації окислювальних процесів є зменшення синтезу та біодоступності оксиду азоту та розвиток ендотеліальної дисфункції [26, 27].

Сироватковий рівень сечової кислоти відображає баланс між її продукцією та виведенням з організму, яке відбувається переважно нирками (75%), а решта – кишківником. Саме тому, зменшення екскреції сечової кислоти нирками призводить до зростання її вмісту в крові, що може мати місце в жінок у постменопаузі (ослаблення урикозуричного ефекту естрогенів), при метаболічному синдромі та при ураженні нирок.

Гіперурикемія, яка є результатом зменшення екскреції сечової кислоти на тлі зниження ренального кровотоку, часто спостерігається при хронічній хворобі нирок (ХХН). Причиною гіперурикемії може бути також генетичний поліморфізм аніонів-транспортерів, які забезпечують процес екскреції уратів в проксимальному каналці нефрона (аніон транспортер-1 сечової кислоти; SLC2A9, який кодує ген транспортера-9 глюкози та ін.). Крім того, зростання сироваткового рівня сечової кислоти може бути зумовлено споживанням білково- та фруктозомісткої їжі, коли синтез її зростає на тлі надмірного постачання прекурсорів у організм.

Безсимптомна гіперурикемія досить поширена у хворих на АГ: вона виявляється у 25–40 % пацієнтів із вперше встановленим діагнозом гіпертензії, приблизно в 80 % хворих з важкою АГ та в 50 % тих, хто вживає діуретики [4]. Відповідно до результатів нашої дослідницької роботи, в яку було включено 272 пацієнти з гіпертонічною хворобою 1–3 ступеня, поширеність гіперурикемії становила 31 % [1].

Зважаючи на поширеність гіперурикемії у хворих на АГ та її несприятливий вплив на розвиток серцево-судинних ускладнень, протягом останнього десятиліття почали вивчати механізми та її роль в розвитку і прогресуванні гіпертензивного ураження органів-мішеней. Проте кількість таких досліджень обмежена, а їх результати інколи носять суперечливий характер. Так, в дослідженні японських науковців виявлена достовірна незалежна асоціація між рівнем сечової кислоти та індексом маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ) у хворих на АГ [28], тоді як за даними грецьких науковців, виразність урикемії не відповідає ступеню збільшення ІММЛШ [29]. За результатами наших робіт у хворих з гіперурикемією, порівняно з пацієнтами, у яких сироватковий рівень сечової кислоти коливається в межах норми, ІММЛШ достовірно вищий: $(148,1 \pm 3,4)$ проти $(126,5 \pm 2,4)$ г/м² ($p < 0,001$). При цьому за умов гіперурикемії спостерігається більший відсоток пацієнтів з концентричним типом ремоделюванням лівого шлуночка – 46,3 % проти 32,0 %. Результати рангового кореляційного аналізу свідчать про пряму асоціацію між сироватковим вмістом сечової кислоти та ІММЛШ ($p = 0,41$; $p < 0,001$), яка зберігає достовірність після поправки на вік, окружність талії, тривалість захворювання та рівень АТ [1]. Однак за результатами множинної регресії, в модель якої

були включені також показники вуглеводного обміну (глюкоза, HbA_{1c}, інсулін, НОМА), системного запалення (СРБ, ФНП- α , ІЛ-6, фібриноген) та рівень екскреції альбуміну з сечею, сечова кислота була незалежною детермінантою величини ІММЛШ ($\beta = 0,285$; $p = 0,005$) тільки у жінок [2].

Сьогодні гіперурикемія розглядається не тільки як наслідок погіршення функції нирок, а й як один із чинників ниркового ураження. Результати низки масштабних популяційних досліджень вказують на прогностичну роль сечової кислоти в розвитку та прогресуванні ХХН. Так, в дослідженні Okinawa General Health Maintenance Association, що включило 6400 осіб з вихідною нормальною функцією нирок, показано, що урикемія на рівні 8 мг/дл і вище, асоціюється зі збільшенням ризику ураження нирок у 2,9 разу у чоловіків і у 10 разів у жінок протягом 2 років спостереження [30]. У дослідженні Vienna Health Screening Project (23 475 осіб без патології нирок на початку проекту, період спостереження – 7 років) було встановлено, що зростання сироваткового вмісту сечової кислоти асоціюється зі зростанням ризику ХХН незалежно від віку, статі, об'єму талії, рівня глюкози, ліпідів, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), АТ і використання антигіпертензивних препаратів [31].

Вплив урикемії на функціональний стан нирок у хворих на АГ вивчався в поодиноких роботах і було встановлено прогностичну роль сечової кислоти в розвитку ниркового ураження у жінок з ГХ [32]. Результати нашого дослідження засвідчили наявність зв'язку між урикемією та функціональним станом нирок у хворих на ГХ обох статей. За даними кореляційного аналізу встановлено достовірний зв'язок вмісту сечової кислоти в крові з рівнем екскреції альбуміну з сечею ($p = 0,36$; $p = 0,02$) прямого спрямування та з ШКФ ($p = -0,31$; $p = 0,02$) оберненого характеру, які носять незалежний від віку та рівня АТ характер (їх достовірність зберігається після урахування в моделі віку та рівня середньодобового, середньоденного та середньонічного АТ) [1].

Ще одним дискусійним питанням є роль гіперурикемії в прогресуванні ХХН. Встановлено, що сечова кислота є самостійним, незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень і смерті у хворих з ХХН [33,34]. Так, в дослідженні MDRD, яке включило 840 пацієнтів з ХХН, збільшення рівня сечової кислоти на 1 мг/дл асоцію-

валось зі зростанням загальної смертності на 17%, серцево-судинної смертності – на 16%. Проте, за даними цього ж дослідження, сечова кислота не була предиктором прогресування ниркового ураження, не зважаючи на низьку вихідну ШКФ, що в середньому становила 33 мл/хв/1,73 м² [34]. Гіперурикемія також не мала самостійного прогностичного значення в погіршенні функції нирок в пацієнтів із недіабетичною нефропатією зі зниженням ШКФ 3- і 4-го ступеня [35]. Іще в одному спостереженні пацієнтів з недіабетичною ХХН, що тривало протягом 7 років, вихідний рівень сечової кислоти поступився значущістю вихідній ШКФ і мікроальбумінурії щодо прогнозу динаміки функції нирок [36].

За результатами 5-річного проспективного дослідження, проведеного в нашому відділі, вихідна гіперурикемія визначала темпи прогресування гіпертензивного ураження нирок. В це дослідження було включено 47 хворих на ГХ зі зниженою (помірно та середнього ступеня) ШКФ, яку визначали за кліренсом креатиніну з використанням проби Реберга – Тареева. На основі регресійного аналізу було встановлено, що незалежними предикторами прогресування гіпертензивної нефропатії є вихідна ШКФ ($\beta=0,589$; $p=0,001$), рівень сечової кислоти ($\beta=-0,467$; $p=0,02$) та пульсового АТ ($\beta=-0,448$; $p=0,01$). За даними бінарної логістичної регресії підвищення вмісту сечової кислоти більш, ніж 390 мкмоль/л при первинному обстеженні, збільшує відносний ризик прогресування гіпертензивної нефропатії в 4 рази (СШ=4,02; 95% ДІ 1,1–15,4; $p=0,03$) протягом наступних 5 років [3].

Беручи до уваги аргументи на користь ролі сечової кислоти у прогресуванні АГ та розвитку серцево-судинних ускладнень, актуальним є питання фармакологічної корекції гіперурикемії у цієї категорії пацієнтів. Результати ретроспективного аналізу дослідження AMIS вказують на те, що зменшення урикемії під впливом лікування (алопуринол, колхіцин або пробеніцид) асоціюється з поліпшенням прогнозу у хворих на гострий інфаркт міокарда [37]. У випадку клінічно маніфестованої гіперурикемії, тобто за наявності подагри, пацієнтам показаний прийом інгібіторів ксантинооксидази (алопуринол, фебуксостат), які належать до препаратів першої лінії. Дія цих засобів направлена на зменшення синтезу сечової кислоти, цільовий рівень якої на тлі терапії становить менше 6 мг/дл (360 мкмоль/л) [38]. Не визначеним залишається питання ко-

рекції безсимптомної гіперурикемії, для якої відсутні показання для застосування інгібіторів ксантинооксидази, в пацієнтів з АГ.

Антигіпертензивні препарати різноспрямовано впливають на сироватковий вміст сечової кислоти. Антагоністи кальцію, інгібітори АПФ і більшість сартанів нейтральні по відношенню до пуринового метаболізму. Як уже зазначалось, діуретики сприяють зростанню рівня сечової кислоти на 6–19% через підвищення її реабсорбції в проксимальному каналці нефрону (мінімальний вплив має індапамід, максимальний – хлороталідон). Протилежним чином діє блокатор АТ1 рецепторів ангіотензину II лозартан, який збільшує екскрецію сечової кислоти нирками, тим самим зменшує її вміст в сироватці крові в середньому на 20–25%, що продемонстровано в чисельних дослідженнях у хворих на АГ [39]. Важливим є той факт, що зниження рівня сечової кислоти під впливом лозартану супроводжується поліпшенням прогнозу, що було продемонстровано в пацієнтів з діабетичною нефропатією [40]. Так, за результатами *post-hoc* аналізу дослідження RENNAL погіршення функції нирок (подвоєння рівня креатиніну крові або розвиток термінальної ниркової недостатності) зустрічалось достовірно рідше (9,5 проти 14,3 випадку на 100 пацієнто/років) при зниженні сироваткового рівня сечової кислоти > 0,5 мг/дл на тлі лозартану, порівняно зі зростанням або менш вираженим регресом урикемії. Було підраховано, що зниження сироваткового рівня сечової кислоти на кожні 0,5 мг/дл супроводжується зменшенням на 6% ризику ниркових ускладнень [41].

Крім того, незначний вплив на рівень сечової кислоти чинять препарати, які часто призначаються хворим на АГ з метою поліпшення прогнозу – статини і ацетилсаліцилова кислота. Остання, в невисоких дозах (75–150 мг), сприяє зростанню урикемії на 6–10%, тоді як в більших дозах чинить урикозуричний ефект. Застосування статинів асоціюється зі зниженням сироваткового рівня сечової кислоти від 3,6 до 10% за результатами різних нечисельних досліджень. Так, за нашими даними додавання розувастатину в дозі 10 мг пацієнтам з ГХ протягом 6 міс. призвело до достовірного зменшення урикемії на 10,4% ($p=0,02$) [42].

Актуальність корекції безсимптомної гіперурикемії зумовлена також її значною поширеністю серед хворих на важку АГ. В дослідженні EURIKA,

що проводилось в 12 країнах Європи і включило 5220 пацієнтів з АГ, сечова кислота виявилась одним із факторів (поряд із цукровим діабетом, індексом маси тіла та ризиком SCORE > 5%), асоційованих з резистентним перебігом гіпертензії [43]. Ситуація ускладнюється тим, що у таких пацієнтів для контролю АТ необхідно застосовувати діуретики, які своєю чергою мають додатковий гіперурикемічний ефект, що може, з одного боку, призвести до розвитку подагри, а з іншого – негативно впливати на прогноз хворого. Все вище викладене надало підстави для вивчення ефектів селективного непуринового інгібітора ксантиоксидази фебуксостату у пацієнтів з безсимптомною гіперурикемією в комбінації з АГ або з ІХС. В теперішній час тривають 6 контрольованих рандомізованих досліджень, в яких вивчається вплив цього препарату на рівень АТ, структурно-функціональні властивості судинної стінки і розвиток серцево-судинних захворювань.

На нинішньому етапі у відділі гіпертонічної хвороби досліджуються клініко-патогенетичні детермінанти резистентної АГ. В рамках цієї роботи не втрачає актуальності оцінка ролі сечової кислоти у формуванні такого перебігу гіпертензії, а також її динаміки під впливом комбінованої антигіпертензивної та статинотерапії, що має лягти в основу індивідуалізованого підходу та оптимізації лікування пацієнтів з резистентною АГ.

Література

1. Міщенко Л.А. Зв'язок гіперурикемії з ураженням органів-мішеней у хворих на гіпертонічну хворобу / Л.А. Міщенко // Кардіологія: от науки к практике.– 2015.– № 2 (15).– С. 41–51.
2. Міщенко Л.А. Особливості зв'язку нових факторів серцево-судинного ризику з гіпертрофією лівого шлуночка у чоловіків і жінок хворих на гіпертонічну хворобу / Л.А. Міщенко // Запорожский мед. журн.– 2012.– Т. 73, № 4.– С. 31–34.
3. Міщенко Л.А. Предиктори погіршення функціонального стану нирок у хворих на гіпертонічну хворобу з гіпертензивною нефропатією / Л.А. Міщенко, Є.П. Свіщенко, В.Б. Безродний // Укр. кардіол. журн.– 2012.– № 1.– С. 8–12.
4. Feig D.I. Hyperuricemia and hypertension / D.I. Feig // *Advances in Chronic Kidney Disease*.– 2012.– Vol. 19.– P. 377–385.
5. Feig D.I. Uric acid and cardiovascular risk // D.I. Feig, D.H. Rang, R.J. Johnson // *N. Engl. J. Med.*– 2008.– Vol. 359.– P. 1811–1821.
6. Stack A.G. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality / A.G. Stack, A. Hanley, L.F. Casserly, [et al.] // *QJM*.– 2013.– Vol. 106.– P. 647–658.
7. Krishnan E. Gout and the risk of acute myocardial infarction / E. Krishnan, J.F. Baker, D.E. Furst [et al.] // *Arthritis Rheum.*– 2006.– Vol. 54.– P. 2688–2696.
8. Hoiegggen A. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study / A. Hoiegggen, M.H. Alderman, S.E. Kjeldsen [et al.] // *Kidney Int.*– 2004.– Vol. 65.– P. 1041–1049.
9. Verdecchia P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension: the PIUMA study / P. Verdecchia, G. Schillaci, G.P. Reboldi [et al.] // *Hypertens.*– 2000.– Vol. 36.– P. 1072–1078.
10. Hozawa A. Serum uric acid and risk of ischemic stroke: the ARIC study / A. Hozawa, A.R. Folsom, H. Ibrahim [et al.] // *Atherosclerosis*.– 2006.– Vol. 187.– P. 401–407.
11. Vannorsdalla D.T. Higher Baseline Serum Uric Acid is Associated with Poorer Cognition but Not Rates of Cognitive Decline in Women / D.T.Vannorsdalla, A.M. Kueiderc, M.C. Carlsonc // *Exp. Gerontol.*– 2014.– Vol. 60.– P. 136–139.
12. Beydoun M.A. Serum Uric Acid and Its Association with Longitudinal Cognitive Change Among Urban Adults / M.A. Beydoun, J.A. Canas, G.A. Dore, [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.*– 2016.– Vol. 52.– P. 1415–1430.
13. Krishnan E. Hyperuricemia and Incidence of Hypertension Among Men Without Metabolic Syndrome / E. Krishnan, C.K. Kwok, H.R. Schumacher [et al.] // *Hypertension*.– 2007.– Vol. 49.– P. 298–303.
14. Forman J. Uric acid and insulin sensitivity and risk of incident of hypertension / J. Forman, H. Choi, G. Curhan // *Arch. Intern. Med.*– 2009.– Vol. 169.– P. 155–162.
15. Zhang W. Plasma uric acid and hypertension in a Chinese community: prospective study and meta-analysis / W. Zhang, K. Sun, Y. Yang [et al.] // *Clin. Chem.*– 2009.– Vol. 55.– P. 2026–2034.
16. Bombelli M. Prognostic value of serum uric acid: new-onset in and out-of-office hypertension and long-term mortality / M. Bombelli, I. Ronchi, M. Volpe // *J. Hypertens.*– 2014.– Vol. 32.– P. 1237–1244.
17. Grayson P.C. Hyperuricemia and incident of hypertension: a systematic review and meta-analysis / P.C. Grayson, S.Y. Kim, M. LaValley [et al.] // *Arthritis Care Res.*– 2011.– Vol. 63.– P. 102–110.
18. Feig D.I. Hyperuricemia in childhood primary hypertension / D.I. Feig, R.J. Johnson // *Hypertens.*– 2003.– Vol. 42.– P. 247–252.
19. Feig D.I. Effect of allopurinol on blood pressure of adolescents with newly diagnosed essential hypertension: a randomized trial / D.I. Feig, B. Soletski, R.J. Johnson // *JAMA*.– 2008.– Vol. 300.– P. 924–932.
20. Beattie C.J. Allopurinol initiation and change in blood pressure in older adults with hypertension / C.J. Beattie, R.L. Fulton, P. Higgins [et al.] // *Hypertension*.– 2014.– Vol. 65.– P. 1102–1107.
21. Agarwal V. Effect of Allopurinol on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis / V. Agarwal, N. Hans, F.H. Messerli, [et al.] // *J. Clin. Hypertens.*– 2013.– Vol. 15.– P. 435–442.
22. Mazzali M. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism / M. Mazzali, J. Hughes, Y.G. Kim [et al.] // *Hypertension*.– 2001.– Vol. 38.– P. 1101–1106.
23. Mazzali M. Hyperuricemia induces a primary arteriopathy in rats by a blood pressure independent mechanism / M. Mazzali, J. Kanellis, E. Han [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*– 2002.– Vol. 282.– P. 991–997.

24. Sanchez-Lozada L.G. Mild hyperuricemia induces vasoconstriction and maintains glomerular hypertension in normal and remnant kidney rats / L.G. Sanchez-Lozada, E. Tapia, J. Santamari [et al.] // *Kidney. Intern.*– 2005.– Vol. 67.– P. 237–247.
25. Corry D.B. Uric acid stimulates vascular smooth muscle cell proliferation and oxidative stress via the vascular renin-angiotensin system / D.B. Corry, P. Eslami, K. Yamamoto [et al.] // *J. Hypertens.*– 2008.– Vol. 26.– P. 269–275.
26. Sanchez-Lozada L.G. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction / M.A. Yu, L.G. Sanchez-Lozada, R.J. Johnson [et al.] // *J. Hypertens.*– 2010.– Vol. 28.– P. 1234–1242.
27. Sanchez-Lozada L.G. Uric acid-induced endothelial dysfunction is associated with mitochondrial alterations and decreased intracellular ATP concentration / L.G. Sanchez-Lozada, M.A. Lanaspá, M. Cristóbal-García [et al.] // *Nephron. Exp. Nephrol.*– 2012.– Vol. 121.– P. e71–e78.
28. Iwashima Y. Uric acid, left ventricular mass index, and risk of cardiovascular disease in essential hypertension / Y. Iwashima, T. Horio, K. Kamide // *Hypertens.*– 2006.– Vol. 47.– P. 195–202.
29. Tsioufis C. The diverse association of uric acid with low grade inflammation, adiponectin and arterial stiffness in never-treated hypertensives / C. Tsioufis, S. Kyvelou, K. Dimitriadis [et al.] // *J. Hum. Hypertens.*– 2011.– Vol. 25.– P. 554–559.
30. Iseki K. Significance of hyperuricemia on the early detection of renal failure in cohort of screened subjects / K. Iseki, S. Oshiro, M. Tozawa [et al.] // *Hypertens. Res.*– 2001.– Vol. 24.– P. 691–697.
31. Obermayr R.P. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease / R.P. Obermayr, C. Temml, G. Gutjahr, [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.*– 2008.– Vol. 19.– P. 2407–2413.
32. Borges R. L. Uric acid as a marker for renal dysfunction in hypertensive women on diuretic and non-diuretic therapy / R.L. Borges, A.H. Hirota, B.M. Quinto [et al.] // *J. Clin. Hypertens.*– 2009.– Vol. 5.– P. 253–259.
33. Madero M. Uric acid and long-term outcomes in CKD / M. Madero, M.J. Sarnak, X. Wang // *Am. J. Kidney Dis.*– 2009.– Vol. 53.– P. 796–803.
34. Kanbay M. Serum uric acid independently predicts cardiovascular events in advanced nephropathy / M. Kanbay, M.I. Yilmaz, A. Sonmez, [et al.] // *Am. J. Nephrol.*– 2012.– Vol. 36.– P. 324–331.
35. Choncol M. Relationship of uric acid with progression of kidney disease / M. Choncol, M.G. Schlipak, R. Katz [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.*– 2007.– Vol. 50.– P. 239–247.
36. Sturm G. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study / G. Sturm, B. Kollerits, U. Neyer, [et al.] // *Exp. Gerontol.*– 2008.– Vol. 43.– P. 347–352.
37. Krishnan E. Hyperuricemia and untreated gout are poor prognostic markers among those with a recent acute myocardial infarction / E. Krishnan, B.J. Pandya, B. Lingala, [et al.] // *Arthritis Research & Therapy.*– 2012.– Vol. 14.– P. 2–10.
38. Khanna D. 2012 American College of Rheumatology Guidelines for Management of Gout Part II: Therapy and Anti-inflammatory Prophylaxis of Acute Gouty Arthritis / D. Khanna, P.P. Khanna, J.D. FitzGerald, et [al.] // *Arthritis Care Res. (Hoboken).*– 2012.– Vol. 64.– P. 1447–1461.
39. Borghi C. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin, [et al.] // *J. Hypertens.*– 2015.– Vol. 33.– P. 1729–1741.
40. Smink P.A. An initial reduction in serum uric acid during angiotensin receptor blocker treatment is associated with cardiovascular protection: a post hoc analysis of the RENAAL and IDNT trials / P.A. Smink, S.J. Bakker, G.D. Laverman, [et al.] // *J. Hypertens.*– 2012.– Vol. 30.– P. 1022–1028.
41. Miao Y. Effect of a reduction in uric acid on renal outcomes during losartan treatment: a post hoc analysis of the reduction of endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan Trial / Y. Miao, S.A. Ottenbros, G.D. Laverman, [et al.] // *Hypertens.*– 2011.– Vol. 58.– P. 2–7.
42. Mishchenko L. Effect of rosuvastatin on renal function and metabolic parameters at
43. essential hypertensive patients / L. Mishchenko, O. Matova, T. Ovdiienko, [et al.] // *J. Am. Soc. Hypertens.*– 2016.– Vol. 10 (4S).– P. 10–13.
44. Borghi C. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study / C. Borghi, F. Tubach, G. De Backer, [et al.] // *Int. J. Cardiol.*– 2016.– Vol. 218.– P. 83–88.