

## ВЗАИМОСВЯЗЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ, ФУНКЦИИ ПОЧЕК И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НАСЕЛЕНИЯ КРУПНОГО РЕГИОНА ВОСТОЧНОЙ СИБИРИ

Гринштейн Ю. И.<sup>1</sup>, Шабалин В. В.<sup>1</sup>, Руф Р. Р.<sup>1</sup>, Петрова М. М.<sup>1</sup>, Артюхов И. П.<sup>1</sup>, Шальнова С. А.<sup>2</sup>

**Цель.** Изучить распространенность гиперурикемии (ГУ) среди городского и сельского населения Красноярского края, а также выявить возможную взаимосвязь между ГУ и артериальной гипертензией (АГ), ГУ и функцией почек.

**Материал и методы.** Исследование, проводившееся в рамках ЭССЕ-РФ, включало 1603 человека 25-64 лет, отобранных путем случайной трехступенчатой стратифицированной выборки. Все включенные подвергались анкетированию, офисному измерению АД. Уровень мочевой кислоты (МК) определялся уреазным методом на анализаторе Architect 8000 (США). Статистическая обработка выполнялась в программах IBM SPSS v. 22, StatSoft STATISTICA v. 10 и LibreOffice v. 5. Значимость различий по количественным признакам проверялась по критерию Манна-Уитни, по качественным признакам — по критерию хи-квадрат. Различия считались значимыми при  $p < 0,01$ .

**Результаты.** Распространенность ГУ в целом среди обследованных субъектов составила 30,2%, средний уровень МК — 338,5 мкмоль/л (у мужчин достоверно выше). Выявлены достоверно более высокие показатели МК среди городского населения по сравнению с сельским. Достоверной разницы среднего уровня МК в различных возрастных группах не было. Доля гипертоников среди лиц с ГУ в целом оказалась в 1,27 раза выше, нежели у лиц с нормальным содержанием МК (57,7% против 45,7%), причем преимущественно за счет женщин (57,1% против 42,1%, или примерно в 1,36 раза выше). Схожая картина наблюдается при сравнении доли гипертоников среди гиперурикемиков и распространенности АГ в общей популяции Красноярского края (57,7% против 49,4%), причем исключительно за счет женщин (57,1% против 43,7%). Расчетная скорость клубочковой фильтрации оказалась достоверно ниже у лиц с ГУ, нежели с нормальным уровнем МК.

**Заключение.** Таким образом, выявлена относительно высокая распространенность ГУ на территории Красноярского края, превышающая среднероссийские показатели по результатам исследования ЭССЕ-РФ. У мужчин нарушение обмена МК имеет большую распространенность и выраженность. Среди жителей города ГУ встречается чаще, по сравнению с сельским населением. Относительный риск развития гипертензии повышается при ГУ существенно выше по сравнению с лицами с нормальным содержанием МК. При ГУ функциональное состояние почек достоверно нарушено.

Российский кардиологический журнал 2017, 6 (146): 86–91  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-86-91>

**Ключевые слова:** гиперурикемия, эпидемиология, артериальная гипертензия, факторы риска, скорость клубочковой фильтрации.

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск; <sup>2</sup>ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, Москва, Россия.

Гринштейн Ю. И.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии ИПО, Шабалин В. В. — к.м.н., доцент кафедры терапии ИПО, Руф Р. Р. — врач кардиолог, аспирант кафедры терапии ИПО, Петрова М. М. — д.м.н., профессор, проректор по научной работе, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, Артюхов И. П. — д.м.н., профессор, ректор, зав. кафедрой управления в здравоохранении ИПО, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):  
[grinst.yi@gmail.com](mailto:grinst.yi@gmail.com)

АГ — артериальная гипертензия, ГУ — гиперурикемия, МК — мочевая кислота, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЭССЕ-РФ — исследование "Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах Российской Федерации".

Рукопись получена 02.03.2017  
 Рецензия получена 20.03.2017  
 Принята к публикации 24.03.2017

## RELATION OF HYPERURICAEMIA, RENAL FUNCTION AND ARTERIAL HYPERTENSION IN A LARGE REGION OF THE EASTERN SIBERIA INHABITANTS

Grinshtein Yu. I.<sup>1</sup>, Shabalin V. V.<sup>1</sup>, Ruf R. R.<sup>1</sup>, Petrova M. M.<sup>1</sup>, Artyukhov I. P.<sup>1</sup>, Shalnova S. A.<sup>2</sup>

**Aim.** To investigate on the prevalence of hyperuricaemia (HU) among citizens and rural areas inhabitants of Krasnoyarsk region, and to assess possible relation of HU with arterial hypertension (AH), HU and renal function.

**Material and methods.** The study was done under the framework of ESSE-RF, included 1603 persons of age 25-64, had been selected by the random three-stage stratified selection. All participants underwent questioning, office BP measurement. Uric acid level (UA) was measured with urease method on Architect 8000 (USA) equipment. Statistics was done on IBM SPSS v. 22, StatSoft STATISTICA v. 10 and LibreOffice v. 5. Significance of differences by quantitative criteria was checked with Mann-Whitney criteria, by qualitative criteria — by hi-square. Differences were significant at  $p < 0,01$ .

**Results.** The prevalence of HU in general was 30,2% among participants, with the mean UA level 338,5 mM/L (males had significantly higher). The significant higher levels were revealed in citizens than in rural inhabitants. There was no significant difference in UA level through age subgroups. Part of hypertensives was 1,27 times more than in those with normal UA (57,7% versus 45,7%), and 1,36 more prevalent in females (57,1% versus 42,1%). The similar was found in comparison of hypertensives among hyperuricaemics, and AH prevalence in Krasnoyarsk region

(57,7% versus 49,4%), and almost completely due to females prevalence (57,1% versus 43,7%). The calculated glomerular filtration rate was significantly lower in HU persons than in those with normal UA.

**Conclusion.** A relatively high prevalence of HU was found in the territories of Krasnoyarsk region, showing higher levels than those by ESSE-RF results. In males the disordered UA level is higher than in females and more prevalent. Citizens have HU more prevalent than rural inhabitants. The relative risk of hypertension development increases in HU more than in persons with normal UA. In HU functional kidney condition is significantly impaired.

Russ J Cardiol 2017, 6 (146): 86–91  
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-6-86-91>

**Key words:** hyperuricaemia, epidemiology, arterial hypertension, risk factors, glomerular filtration rate.

<sup>1</sup>V. F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk; <sup>2</sup>National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health, Moscow, Russia.

Повышенный уровень мочевой кислоты (МК), являющейся конечным продуктом пуринового обмена у человека, традиционно рассматривался как важнейший этиологический фактор развития подагры. Вместе с тем, на протяжении десятилетий было известно, что гиперурикемия (ГУ) нередко ассоциируется с иными метаболическими, кардиоваскулярными и почечными факторами риска, такими как гипергликемия, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия (АГ), ожирение, хроническая болезнь почек (ХБП) [1, 2]. Однако большинством исследователей ГУ длительное время расценивалась лишь как вторичный феномен, являющийся следствием гиперинсулинемии, приводящей к повышению канальцевой реабсорбции МК, либо отражением нарушения клубочковой фильтрации с соответствующим снижением экскреции уратов [1, 2].

Существенные перемены в восприятии ГУ произошли за последнее десятилетие, когда повышенному уровню МК в крови начали придавать роль независимого фактора кардиоваскулярного и почечного риска. В самом деле, целый ряд исследований продемонстрировал, что ГУ может задолго предшествовать развитию как гипертензии, так и метаболического синдрома, а также ХБП, что трудно объяснить с позиций вторичности изменений со стороны пуринового обмена [1, 3, 4].

К тому же, с каждым годом накапливается все больше данных (к сожалению, основанных преимущественно на наблюдательных исследованиях) в пользу того, что успешная коррекция нарушений пуринового обмена (главным образом, с применением аллопуринола) обладает способностью улучшать отдаленный кардиоваскулярный и почечный прогноз не только у больных с подагрой, но и у лиц с бессимптомной ГУ [5]. По этой причине становится понятным все возрастающий интерес к изучению распространенности ГУ, стратификации риска у лиц с нарушенным пуриновым обменом и как конечный этап, вызывающий пока наибольшие дискуссии, возможному принятию решения об уместности медикаментозного снижения сывороточного уровня МК при бессимптомной ГУ.

Распространенность ГУ имеет широкую вариабельность в различных географических регионах, от 8,4% в Саудовской Аравии [6] до 49-53% среди аборигенов Тайваня и некоторых островных популяций Новой Зеландии [7]. Оценочная распространенность ГУ в США, по данным US National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2007-2008, составляла примерно 23% [8]. Прослеживается отчетливая тенденция к росту распространенности повышенного уровня МК в сыворотке в странах Запада. Так, например, в Италии на общенациональном уровне отмечен достоверный прирост ГУ (>360 мкмоль/л) с 8,5% в 2005г до 11,9% в 2009г [9]. Что касается Российской

Федерации, то согласно наиболее крупному общероссийскому эпидемиологическому исследованию ЭССЕ-РФ, средняя распространенность ГУ составила в целом 16,8% (25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин), при этом, за повышенный уровень МК принимался показатель >400 мкмоль/л для мужчин и >360 мкмоль/л для женщин [10].

Цель — изучить распространенность ГУ среди городского и сельского населения Красноярского края, а также оценить нарушение пуринового обмена среди гипертоников и нормотоников, выявить взаимосвязь между ГУ и функциональным состоянием почек.

### Материал и методы

Исследование, проводившееся в рамках общероссийского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ [11], включало в себя 1603 человека в возрасте 25-64 лет, представляющих собой случайную трехступенчатую стратифицированную выборку среди населения, прикрепленного к четырем поликлиникам г. Красноярска и Березовской районной больнице. Все включенные после подписания информированного согласия для участия в исследовании подвергались подробному анкетированию, офисному измерению АД. Взятие крови осуществлялось из локтевой вены натощак, после центрифугирования и замораживания сыворотка доставлялась в федеральный центр, где осуществлялось определение биохимических показателей.

Мочевая кислота сыворотки определялась уреазным методом на биохимическом анализаторе Architect 8000 (США) с использованием реактивов фирмы Abbot. За повышенный уровень МК во многих зарубежных и отечественных исследованиях до последнего времени принимались показатели 7 мг/дл для мужчин и 6 мг/дл для женщин. Для унификации трактовки полученных результатов в нашем исследовании мы использовали пороговый уровень 400 мкмоль/л для мужчин и 360 мкмоль/л для женщин — тот же самый, который применялся и для интерпретации общероссийских данных ЭССЕ-РФ [11]. Следует отметить, что последние годы прослеживается общемировая тенденция к признанию в качестве единой верхней границы нормы для МК сыворотки у мужчин и женщин показателя 360 мкмоль/л [1, 12].

Статистическая обработка данных выполнялась в программах IBM SPSS v. 22, StatSoft STATISTICA v. 10 и LibreOffice v. 5. Для количественных признаков описательная статистика приведена в виде абсолютного количества (n), медианы, 25% и 75% квартилей, максимальных и минимальных значений. Для качественных признаков описательная статистика приведена в виде количества (n) и процента (%) обследованных в группе с поправкой на генеральную совокупность (Sp).

Таблица 1

**Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) и распространённость ГУ (в %) в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет в целом и в зависимости от пола**

| Параметр                  | Всего |     | Мужчины |     | Женщины |     |
|---------------------------|-------|-----|---------|-----|---------|-----|
|                           | М     | м   | М       | м   | М       | м   |
| Уровень МК (мкмоль/л)     | 338,5 | 2,9 | 375,8*  | 4,7 | 314,0*  | 3,5 |
| Распространенность ГУ (%) | 30,2  | 1,1 | 33,8*   | 1,8 | 27,7*   | 1,4 |

Примечание: \* — достоверные отличия показателей у мужчин и женщин,  $p < 0,01$ .

Таблица 2

**Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет в зависимости от возраста**

| Возраст (годы) | Всего |      | Мужчины |     | Женщины |     |
|----------------|-------|------|---------|-----|---------|-----|
|                | М     | м    | М       | м   | М       | м   |
| 25-34          | 375,3 | 8,8  | 297,1   | 7,0 | 329,8   | 5,8 |
| 35-44          | 382,4 | 10,5 | 317,5   | 7,9 | 342,6   | 6,6 |
| 45-54          | 398,4 | 9,6  | 307,4   | 7,0 | 340,7   | 6,1 |
| 55-64          | 353,7 | 8,4  | 332,5   | 6,5 | 341,2   | 5,2 |

Таблица 3

**Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) и распространённость ГУ (%) в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет в зависимости от типа поселения**

| Тип поселения                   | Всего  |     | Мужчины |     | Женщины |     |
|---------------------------------|--------|-----|---------|-----|---------|-----|
|                                 | М      | м   | М       | м   | М       | м   |
| Уровень МК сыворотки (мкмоль/л) |        |     |         |     |         |     |
| Городское                       | 388,9* | 5,7 | 320,5*  | 4,1 | 345,5*  | 3,5 |
| Сельское                        | 348,4* | 7,7 | 292,4*  | 6,8 | 319,2*  | 5,3 |
| Распространенность ГУ (%)       |        |     |         |     |         |     |
| Городское                       | 54,4*  | 2,5 | 20,0*   | 1,5 | 32,5*   | 1,4 |
| Сельское                        | 40,6*  | 3,5 | 12,0*   | 2,2 | 25,7*   | 2,1 |

Примечание: \* — достоверные отличия показателей между городским и сельским населением,  $p < 0,01$ .

Значимость различий по количественным признакам проверялась по критерию Манна-Уитни, по качественным признакам — по критерию хи-квадрат. Различия считались значимыми при  $p < 0,01$ .

**Результаты**

Распространенность ГУ в целом среди обследованных субъектов составила 30,2%, а средний уровень МК — 338,5 мкмоль/л (у мужчин достоверно выше) (табл. 1).

Достоверной разницы среднего уровня МК в различных возрастных группах среди обследуемой популяции выявить не удалось (табл. 2).

При анализе среднего уровня МК выявлены достоверно более высокие показатели среди городского населения по сравнению с сельским, как в целом, так и среди мужчин и женщин (табл. 3).

Весьма интересные взаимоотношения выявлены между ГУ и АГ: доля гипертоников среди лиц с ГУ в целом оказалась в 1,27 раза выше, нежели у лиц с нормальным содержанием МК (57,7% против

45,7%), причем преимущественно за счет женщин (57,1% против 42,1%, или примерно в 1,36 раза выше) (табл. 4). Схожая картина наблюдается и при сравнении доли гипертоников среди гиперурикемиков и распространенности АГ в общей популяции Красноярского края (57,7% против 49,4%), причем исключительно за счет женщин (57,1% против 43,7%) [13].

Взаимоотношения между ГУ и расчетной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) оказались менее убедительными, хотя и достоверными: расчетная СКФ по формуле СКД-ЕРІ оказалась достоверно ниже у лиц с ГУ, нежели с нормальным уровнем МК (табл. 5, рис. 1).

**Обсуждение**

Таким образом, в нашем исследовании выявлены достоверно более высокие показатели нарушения пуринового обмена в Красноярском крае по сравнению со среднероссийскими в рамках исследования ЭССЕ-РФ [10], что выражается в большем уровне

Таблица 4

Доля лиц с ГУ среди гипертоников и доля лиц с гипертонией среди “гиперурикемиков” и лиц с нормальным уровнем МК в Красноярском крае среди обследованных 25-64 лет (%)

|   | Всего |     | Мужчины |     | Женщины |     |
|---|-------|-----|---------|-----|---------|-----|
|   | М     | м   | М       | м   | М       | м   |
| Доля гипертоников среди “гиперурикемиков”           | 57,7* | 2,3 | 58,1    | 2,8 | 57,1*   | 3,8 |
| Доля гипертоников среди лиц с нормальным уровнем МК | 45,7* | 1,5 | 54,6    | 2,9 | 42,1*   | 1,8 |
| Доля лиц с ГУ среди гипертоников                    | 37,4  | 2,6 | 33,6    | 2,3 | 35,3    | 1,7 |

Примечание: \* —  $p < 0,01$  для лиц с ГУ и нормальным уровнем МК.

Таблица 5

Распределение расчетной СКФ по формуле СКD-EPI (мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>) в зависимости от наличия или отсутствия ГУ

|                       | n    | Медиана | Максимум | Минимум | 25%-квартиль | 75%-квартиль |
|-----------------------|------|---------|----------|---------|--------------|--------------|
| Нормальный уровень МК |      |         |          |         |              |              |
| рСКФ                  | 1038 | 99,2    | 177,1    | 50,6    | 89,7         | 111,1        |
| ГУ                    |      |         |          |         |              |              |
| рСКФ                  | 472  | 96,3    | 149,3    | 29,2    | 85,5         | 108,6        |

среднего уровня МК в сыворотке как в общей популяции (314,0 мкмоль/л против 298,0 мкмоль/л), так и среди мужчин (375,8 мкмоль/л против 347,2 мкмоль/л) и женщин (314,0 мкмоль/л против 266,1 мкмоль/л), а кроме того, в распространенности ГУ: в общей популяции 30,2% против 16,8%, среди мужчин — 33,8% против 25,3%, и особенно среди женщин — 27,7% против 11,3%. Можно предположить, что одной из причин тому является комплекс диетических пристрастий жителей (большее содержание урикогенных компонентов пищи — мяса, рыбы, копченостей и др.). Помимо этого, у мужчин в Красноярском крае степень выраженности нарушения пуринового обмена (как в абсолютном уровне МК, так и распространенности ГУ) превосходит аналогичные показатели у женщин (в случае применения единого порогового уровня МК сыворотки в 360 мкмоль/л это различие оказалось бы еще более выраженным).

Нам не удалось обнаружить статистически значимого различия в уровне ГУ в различные возрастные периоды, во всяком случае, в диапазоне 25-64 года, в отличие от данных ряда исследований за рубежом [9], согласно которым при увеличении возраста популяции степень нарушения пуринового обмена нарастает.

В то же время, достаточно рельефны различия в уровне МК и распространенности ГУ между городским (более выраженные) и сельским населением, причем как в целом, так среди мужчин и женщин. Наиболее уместным (хотя умозрительным) объяснением этому может служить более рафинированная пища и, опосредованно, меньший уровень физической нагрузки у городских жителей.

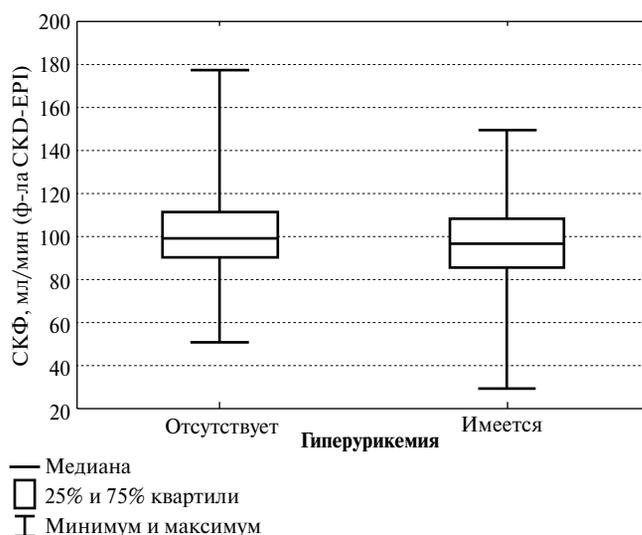


Рис. 1. Зависимость расчетной СКФ (по формуле СКD-EPI) от наличия или отсутствия ГУ.

Примечание: на диаграмме линия внутри “коробки” — медиана, границы “коробки” — 25% и 75% квантили, “усы” — минимальное и максимальное значения. Различия значимы ( $p < 0,001$ ).

У лиц с ГУ зарегистрировано невыраженное, но достоверное снижение расчетной СКФ по формуле СКD-EPI.

Заслуживает внимания тот факт, что распространенность гипертонии среди лиц с ГУ оказалась достоверно выше, чем в общей популяции (57,9% против 49,4% [13]) и особенно в сравнении с субъектами с нормальным уровнем урикемии (57,7% против 45,7%). При анализе половых различий выясняется, что большая распространенность АГ при ГУ достоверно зарегистрирована, по нашим данным, у жен-

щин (57,1% против 42,1%), но не у мужчин (у последних прослеживается лишь тенденция). Необходимо отметить, что схожая картина (у женщин ГУ в большей степени сказывается на риске АГ) согласуется и с данными мета-анализа Grayson PC, et al. [14].

В пользу того, что ГУ, даже бессимптомная, способна увеличивать риск развития гипертонии, накапливается все больше доказательств. Этот факт продемонстрирован в двух крупных мета-анализах Grayson PC, et al. (2011) и Wang J, et al. (2014) [14, 15], при этом показано достоверное линейное увеличение риска развития гипертонии при повышении уровня МК (примерно на 13-15% на каждый 1 мг/дл увеличения показателя урикемии).

Следует отметить, что на сегодняшний день накоплено достаточно доказательств в отношении неблагоприятного влияния ГУ как на сердечно-сосудистый, так и на почечный прогноз в качестве самостоятельного фактора риска. Показан, в том числе и на основании мета-анализов, повышенный риск развития при ГУ ИБС, сердечной недостаточности, инсультов, фибрилляции предсердий, ХБП, увеличения кардиоваскулярной летальности [1, 2, 4].

Каковы же возможные механизмы неблагоприятного влияния ГУ на кардиоваскулярную систему и почки? На основании экспериментальных и клинических исследований можно констатировать, что повышенный уровень МК способен приводить к эндотелиальной дисфункции, снижению продукции оксида азота, активации ренин-ангиотензиновой системы, развитию инсулинорезистентности, системного воспаления [1].

Что касается противоречия относительно наличия у МК как антиоксидантных (“полезных”), так и прооксидантных (“негативных”) свойств, существует термин “оксидантно-антиоксидантный парадокс мочевой кислоты”, заключающийся в том, что на внеклеточном уровне МК выступает в качестве важнейшего водорастворимого антиоксиданта (и на ее долю может приходиться до 70% активности плазмы по нейтрализации свободных радикалов), в то время как на внутриклеточном уровне (после проникновения внутрь эндотелиальных, гладкомышечных клеток, моноцитов, адипоцитов, бета-клеток поджелудочной железы и других) МК способна индуцировать оксидативный стресс посредством стимулирования NADPH оксидазы, продукции провоспалительных цитокинов [16]. При этом, в гидрофобных условиях антиоксидантная способность МК

утрачивается и она может приобретать прооксидантные свойства. В дополнение к вышеперечисленному, существенный вклад в неблагоприятные клинические исходы при нарушениях пуринового обмена вносит повышенная активность ксантиноксидазы, обладающей способностью генерировать продукцию супероксид аниона и других реактивных форм кислорода.

Неудивительно, что наибольшую доказательную базу по способности улучшать отдаленный сердечно-сосудистый и почечный прогноз при ГУ имеет один из наиболее изученных представителей ингибиторов ксантиноксидазы аллопуринол [1, 5, 16], правда, на основании преимущественно наблюдательных нерандомизированных исследований. Что касается проспективных рандомизированных работ, то количество их ограничено, изучаемые группы невелики, а конечные точки носят суррогатный характер. Именно в связи с этим, а также небезопасностью аллопуринола, современные рекомендации не предусматривают назначение аллопуринола у лиц с бессимптомной ГУ. Вопрос был бы в значительной степени решен после проведения крупномасштабных рандомизированных проспективных исследований, особенно, с применением более безопасных ингибиторов ксантиноксидазы.

Тем не менее, целый ряд авторитетных специалистов уже сейчас настаивают на допустимости назначения аллопуринола у лиц с ГУ и высоким кардиоваскулярным риском либо неблагоприятным почечным прогнозом [1, 3]. Авторы данной работы в большей степени склоняются именно к такому подходу у селективной группы пациентов.

### Заключение

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют об относительно высокой распространенности ГУ на территории Красноярского края, превышающие аналогичные среднероссийские показатели по результатам исследования ЭССЕ-РФ, как среди мужчин, так и среди женщин. Среди горожан ГУ встречается чаще, по сравнению с сельским населением. У мужчин нарушение пуринового имеет более высокую распространенность и выраженность. Вместе с тем, относительный риск развития гипертонии при ГУ по сравнению с лицами с нормальным содержанием МК оказывается существенно выше у женщин. При ГУ функциональное состояние почек достоверно нарушено.

### Литература

1. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens*. 2015; 33 (9): 1729-41.
2. Johnson RJ. Why focus on uric acid? *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 Suppl 2: 3-7.
3. Mancia G, Grassi G, Borghi C. Hyperuricemia, urate deposition and the association with hypertension. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31 Suppl 2: 15-9. doi: 10.1185/03007995.2015.1087981.
4. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol*. 2014; 15: 122.
5. Volterrani M, Lellamo F, Sposato B, et al. Uric acid lowering therapy in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol*. 2016; 213: 20-2.
6. Al-Arfaj AS. Hyperuricemia in Saudi Arabia. *Rheumatol Int*. 2001; 20 (2): 61-4.

7. Gosling AL, Matisoo-Smith E, Merriman TR. Hyperuricaemia in the Pacific: why the elevated serum urate levels. *Rheumatol Int.* 2014; 34 (6): 743-57.
8. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis Rheum.* 2011; 63 (10): 3136-41.
9. Trifiro G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72 (5): 694-700.
10. Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2014; 10 (2): 153-9. Russian. (Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2014; 10 (2): 153-9).
11. Scientific organization committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russian Federation. Rationale and design of the study. *Preventive medicine.* 2013; (16) 6: 25-34. Russian. (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина.* 2013; 16 (6): 25-34).
12. Desideri G, Castaldo G, Lombardi A, et al. Is it time to revise the normal range of serum uric acid levels? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014; 18 (9): 1295-306.
13. Grinshtein Yul, Petrova MM, Shabalin VV, et al. The prevalence of arterial hypertension in Krasnoyarsky territory: the data from the epidemiology study ESSE-RF. *Arterial Hypertension.* 2016; 6: 551-9. Russian. (Гринштейн ЮИ, Петрова ММ, Шабалин ВВ и др.). Распространенность артериальной гипертензии в Красноярском крае по данным эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ. *Артериальная гипертензия.* 2016; 6: 551-9).
14. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2011; 63 (1): 102-10.
15. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One.* 2014; 9 (12): e114259.
16. Chen C, Lu JM, Yao Q. Hyperuricemia-related diseases and xanthine oxidoreductase (XOR) inhibitors: an overview. *Med Sci Monit.* 2016; 22: 2501-12.