

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра внутрішньої медицини, клінічної фармакології та професійних
хвороб

МАГІСТЕРСЬКА КВАЛІФІКАЦІЙНА РОБОТА
за спеціальністю 222 «Медицина»

ВПЛИВ ТА ЧАСТОТА ВИНИКНЕННЯ ГІПЕРУРИКЕМІЇ У ХВОРИХ НА
ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА

Виконала: здобувач вищої освіти
6 курсу, групи 3
Медичного факультету
спеціальності 222 «Медицина»
Стабрин Мирослава Богданівна

Керівник: завідувач кафедри внутрішньої медицини,
клінічної фармакології та професійних хвороб БДМУ, д.мед.н.,
професор Хухліна О.С

Рецензент: завідувач кафедри сімейної
медицини БДМУ, д.мед.н., професор Сидорчук Л.П.

Рецензент : професор кафедри внутрішньої
медицини БДМУ, д.мед.н., Волошина Л.С.

Чернівці - 2025

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ З ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	10
1.1. Гіпертонічна хвороба: сучасні уявлення про етіологію та патогенез....	10
1.2. Гіперурикемія: механізми розвитку, клінічне значення.....	18
1.3. Зв'язок між гіперурикемією та гіпертонічною хворобою.....	24
1.4.Індекс маси тіла (ІМТ) як фактор ризику серцево-судинних захворювань.....	27
1.5. Взаємозв'язок між ІМТ, гіпертонічною хворобою та гіперурикемією..	31
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Дизайн дослідження.....	34
2.2. Критерії включення та виключення пацієнтів.....	35
2.3. Методи визначення рівня сечової кислоти.....	35
2.4. Вимірювання індексу маси тіла.....	37
2.5. Статистична обробка даних.....	39
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	41
3.1. Частота гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу.....	41
3.2. Взаємозв'язок частоти гіперурикемії та ІМТ.....	42
3.3.Кореляційний аналіз взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти та артеріальним тиском.....	44
3.4.Кореляційний аналіз зв'язку між гіперурикемією та біохімічними показниками.....	45

3.5. Порівняльний аналіз результатів у групах з різним ІМТ.....	46
3.6.Характеристика гіперурикемії та частоти подагри у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла.....	48
3.7.Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у хворих із гуперурикемією за даними добового моніторування АТ.....	51
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ОТРИМАНИХ ДАНИХ У ПОРІВНЯННІ З ІНШИМИ ЛІТЕРАТУРНИМИ ДЖЕРЕЛАМИ	53
ВИСНОВКИ.....	61
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	63
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ.....	65
ДОДАТКИ.....	80

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АТФ- аденозинтрифосфат

АФК- активні форми кисню

ГХ – гіпертонічна хвороба

ДАТ- діастолічний артеріальний тиск

ДІ -довірчий інтервал

ДМАТ-добове моніторування артеріального тиску

ІМТ – індекс маси тіла

ЛПВЩ- ліпопротеїди високої щільності

ЛПНЩ- ліпопротеїди низької щільності

МКХ - Міжнародна класифікація хвороб

МНУ- мононатрієвий урат

МУН- моноурат натрію

НАДФН - нікотинаміаденіндинуклеотидфосфат

САТ – систолічний артеріальний тиск

СК – сечова кислота

ССЗ –серцево-судинні захворювання

OR -відношення шансів

HGPRT-гіпоксантин-гуанінфосфорибозилтрансферази

PRPP - фосфорибозилпірофосфат

ВСТУП

Актуальність теми. На сьогоднішній день у клінічній практиці серцево-судинні захворювання, особливо гіпертонічна хвороба, продовжують бути серед ключових чинників інвалідизації та смертності як в Україні, так і у світі, адже понад 25% населення стикаються з цією патологією, що перебільшує один мільярд людей на планеті. Широке розповсюдження, а також ускладнення з боку інших критичних систем, таких як серцево-судинна, ниркова, зорова, а також порушення когнітивних функцій, робить проблему артеріальної гіпертензії особливо актуальною. За актуальною статистикою, щорічно реєструється приблизно 10,8 мільйонів смертей [1,2].

Гіпертонічна хвороба визначається постійним збільшенням артеріального тиску, яке супроводжується розвитком поліорганных ускладнень, істотним погіршенням якості життя пацієнтів та значним підвищенням ризику летальних випадків. Незважаючи на велику кількість досліджень, окремі аспекти перебігу патогенезу та розвитку ГХ залишаються недостатньо вивченими, що накладає обмеження на принципи лікування. Важливу роль у метаболічних порушеннях у пацієнтів також відіграє гіперурикемія. Одним з ключових біомаркерів, який дедалі частіше розглядають у сфері оцінювання серцево-судинного ризику, є показник сечової кислоти в плазмі крові. Гіперурикемія, що характеризується збільшенням концентрації сечової кислоти до показника, котрий перевищує допустиму норму, традиційно асоціюється з розвитком подагри. Проте, актуальні дослідження неодноразово доводять її щільний взаємозв'язок із такими захворюваннями, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця та хронічна ниркова недостатність. Механізми взаємодії включають як прямий патологічний вплив на функцію ендотелію судин, так і активацію запальних процесів, а також шляхи, що корелюють з розвитком інсулінорезистентності. Значну роль відіграє процес, пов'язаний зі стимуляцією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Важливими чинниками, що підвищують ймовірність появи як гіпертонічної хвороби, так і гіперурикемії, є надмірна вага та ожиріння. Індекс маси тіла (ІМТ) – це один з ключових індикаторів

метаболических расстройств та загрози серцево-судинних проблем. Збільшення ІМТ корелює з інтенсифікацією виробництва сечової кислоти та проблемами з її виведенням нирками, що зрештою веде до розвитку гіперурикемії.

Підвищеним рівнем сечової кислоти (СК) у крові визнається перевищення позначки 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок та 420 мкмоль/л (6,8 мг/дл) у чоловіків. В організмі людини сечова кислота формується переважно в печінці, кишківнику та стінках судин, а виводиться з організму: 70% через нирки і 30% через травний тракт. Гіперурикемія виникає внаслідок невідповідності між виробленням та виведенням сечової кислоти, що спричиняє системні метаболічні збої та посилення гіпертонічної хвороби.

Ключове значення у виникненні розладів пуринового обміну має надлишкова вага. Відповідно до класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) на основі ІМТ, нормою вважаються показники 18,5–24,9 кг/м², надмірною вагою — 25,0–29,9 кг/м², а ожирінням — $\geq 30,0$ кг/м². Дослідження показують, що у пацієнтів з гіпертонією, які мають надмірну вагу або ожиріння, вірогідність гіперурикемії суттєво підвищується.

Отже, вивчення поширеності гіперурикемії серед пацієнтів з гіпертонічною хворобою з урахуванням ІМТ, а також дослідження взаємозв'язків між рівнем сечової кислоти та показниками ІМТ має велике значення як для пацієнтів, так і для медиків.

Ступінь вивченості проблеми. Існує багато наукових праць, які демонструють взаємозв'язок між підвищеним вмістом сечової кислоти та гіпертонічною хворобою, зокрема у пацієнтів з надлишковою вагою або ожирінням. Проведення подальших досліджень є важливим для глибшого розуміння частоти, вираженості та клінічного значення цього феномену. Наразі залишаються відкритими питання стосовно механізмів взаємодії підвищеного рівня сечової кислоти, її впливу на рівень артеріального тиску та взаємозв'язку з індексом маси тіла.

Мета дослідження: визначити частоту, гендерні особливості виникнення та оцінити рівень гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від

індексу маси тіла серед мешканців Чернівецької області, її вплив на ступінь артеріальної гіпертензії та добовий профіль АТ, частоту розвитку подагри.

Завдання дослідження:

1. встановити частоту гіперурикемії у хворих на артеріальну гіпертензію у жителів Чернівецької області;
2. дослідити кореляційний зв'язок між підвищеним вмістом в крові сечової кислоти в крові та масою тіла у хворих на ГХ;
3. вивчити гендерні особливості гіперурикемії у хворих на АГ;
4. встановити частоту подагри у хворих на АГ залежно від ІМТ;
5. вивчити вплив супутніх метаболічних порушень на рівень сечової кислоти у пацієнтів з ГХ та узагальнити отримані результати для порівняння з даними інших досліджень;
6. вивчити ймовірний вплив гіперурикемії на рівень артеріального тиску та показники добового моніторування АТ, дослідити взаємозв'язок між підвищеним вмістом в крові сечової кислоти та ступенем підвищення артеріального тиску у хворих на ГХ із гіперурикемією та із нормальним вмістом сечової кислоти

Наукова новизна. Вперше зафіксовано, що частота виявлення гіперурикемії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які мали нормальну масу тіла, сягнула 10,9 %, у тих, хто мав надлишкову масу тіла – 34,8 %, а в осіб з ожирінням – 54,1 %. Для порівняння, у здорових людей в популяції показник становив 4-6 %. Зі збільшенням маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію, частота гіперурикемії суттєво підвищувалася ($OR = 4,96$ [ДІ 95% 2,50-9,47]) ($p < 0,05$).

У пацієнтів з артеріальною гіпертензією, які проживають на території Чернівецької області, середній рівень сечової кислоти у крові значно перевищував показники у ПЗО, в межах 27,5-35,8 % ($p < 0,05$). Цей показник залежав від ступеня підвищення САТ ($r = 0,39$; $p < 0,0001$). Відмічено, що із збільшенням ступеня АГ концентрація сечової кислоти в крові також зростала ($p < 0,05$). Вперше зафіксовано гендерні відмінності щодо частоти гіперурикемії

серед пацієнтів з АГ: у чоловіків цей показник становив 6,8 %, тоді як у жінок – 2,1 %, що в 3,2 рази більше ($p < 0,05$). Вперше визначено частоту виявлення коморбідної подагри у хворих на АГ залежно від ІМТ: у пацієнтів з АГ та нормальною масою тіла частота подагри склала 2,5 %, у осіб з надлишковою масою тіла – 3,9 %, а у хворих на ожиріння – 5,1 %, якщо порівнювати із популяційним показником 1,5-2,0 %. Дослідження показало, що у пацієнтів з ГХ та гіперурикемією існує взаємозв'язок між підвищеним рівнем сечової кислоти в крові та загальним холестеролом ($r = 0,45$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,49$; $p < 0,05$), постпрандіальною глікемією ($r = 0,32$; $p < 0,05$). Вперше встановлено, що перебіг ГХ на тлі супутньої гіперурикемії, у порівнянні з перебігом без гіперурикемії, характеризується за даними добового моніторування АТ переважанням артеріальної гіпертензії II-III ступеня (54,0 %), значнішим підвищенням САТ уночі ($p < 0,05$), збільшеною варіабельністю САТ удень ($p < 0,05$) зі збільшенням тривалості "навантаження тиском" протягом доби ($p < 0,05$), монотонним типом кривої та неадекватним зниженням систолічного та діастолічного АТ в нічний час (переважає тип "non-dipper"), а також тахікардією.

Практичне значення роботи. Результати цього дослідження можуть слугувати основою для майбутніх вдосконалень у сфері виявлення. Це включає вдосконалення існуючих підходів до розширення схем ефективного лікування, які знайдуть практичне застосування в клінічній роботі. Також, вони можуть посприяти більш оперативній діагностиці серед пацієнтів, що страждають на гіпертонічну хворобу, мають надмірну масу тіла або підвищений рівень сечової кислоти.

Апробація результатів роботи. Основні наукові положення, висновки роботи доповідалися та обговорювалися на міжнародному медикофармацевтичному конгресі студентів і молодих учених Буковинського державного медичного університету ВІМСО (3 квітня, Чернівці, 2025 р.); V Міжнародній науково-практичній конференції "Global Trends in Science and Education" (2-4 червня, Київ, Україна, 2025 р.); 1st International Scientific and Practical Conference

“Modern Perspectives on Science and Economic Progress” (4 червня, Вільнюс, Литва, 2025 р.); XI Міжнародній науково-практичній конференції “Current Trends in Scientific Research Development” (5-7 червня, Бостон, США, 2025 р.)

Публікації. Основні положення магістерської роботи викладено у 4 публікаціях, у тому числі 1 стаття, 3 тези доповідей – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Структура та обсяг дисертаційної роботи. Магістерська робота складається із вступу, огляду літератури, матеріалу і методів дослідження, розділу власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел. Магістерська робота викладена на 82 сторінках, її основний текст займає 64 сторінок. Робота ілюстрована 6 таблицями, 9 рисунками. Показчик літератури містить 133 джерела (4 – кирилицею та 129 – латиницею).

РОЗДІЛ 1.

ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ З ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гіпертонічна хвороба: сучасні уявлення про етіологію та патогенез

Виявлення та лікування гіпертонії є критично важливими питаннями для індивідуального та громадського здоров'я, оскільки адекватний контроль рівня артеріального тиску може значно знизити захворюваність та смертність, пов'язані з гіпертонією. До недавнього часу великий прогрес у розкритті механізмів регуляції артеріального тиску був зумовлений вивченням моногенної артеріальної гіпертензії та гіпотензії, що дозволило виявити рідкісні генетичні варіанти, які в першу чергу впливають на процес реабсорбції натрію в нирках. За останні шість років загальногеномні дослідження зв'язків і секвенування екзомів дали все більше відкриттів у генетиці регуляції артеріального тиску та розвитку гіпертонії. Особливо слід відзначити, що ці дослідження не тільки розширюють перелік поширених генетичних варіантів, пов'язаних з рівнем артеріального тиску та ризиком гіпертонії, але також визначають нові біологічні шляхи регуляції артеріального тиску.

Незважаючи на об'єктивну важливість поінформованості про артеріальну гіпертензію, через її високу поширеність у всьому світі та значні наслідки для здоров'я, люди, які страждають на артеріальну гіпертензію, менш обізнані про неї. Згідно з європейськими даними, кожен другий пацієнт знає про своє захворювання, а у відсотковому вираженні, незважаючи на дотримання стандартного лікування, менше 40% пацієнтів досягають контролю артеріального тиску нижче 140/90 мм рт.ст. [3].

Артеріальний тиск (АТ) — це комплексна ознака, яка регулюється складною мережею фізіологічних шляхів, що включають гомеостаз позаклітинної рідини, скорочувальну здатність серця та судинний тонус через ниркову, нервову або ендокринну системи. Для дорослих норма становить 120/80 мм рт.ст. Оптимальним вважається тиск 110-119/70-79 мм рт.ст. Цей

рівень може коливатися протягом дня, підвищуючись при фізичному та емоційному навантаженні й знижуючись під час відпочинку та сну. Для дітей та підлітків норми залежать від віку, статі та зросту. Наприклад, для 10-річних дітей нормальний артеріальний тиск становить 103-135/ 60-83 мм рт. ст. Підвищення порогових значень показників свідчить про артеріальну гіпертензію (див. Додаток А). Високий артеріальний тиск може бути спричинений різними факторами, включаючи спадковість (сімейна історія гіпертонії збільшує ризик розвитку захворювання), нездоровий спосіб життя (неправильне харчування: надмірне споживання солі, незбалансований раціон, вживання шкідливих речовин; відсутність фізичної активності: сидячий спосіб життя; шкідливі звички: куріння, зловживання алкоголем; нервові перевантаження та стрес, порушення режиму сну), захворювання нирок, ендокринні порушення та інші медичні умови. На сьогоднішній день кілька теорій успадкування сімейності до АГ.

Моногенна теорія заснована на припущенні про єдиний для всіх хворих дефект у серцево-судинній системі або в механізмах регуляції АТ, зумовлених порушеннями на рівнях одного гена. Ця теорія, однак, підтверджує результати експериментальних досліджень: на сьогодні отримано декілька ліній щурів із генетично зумовленою АГ, які істотно відрізняються за механізмами успадкування АГ. Полігенна теорія заснована на припущенні про дефект кількох генів (поєднаних генів), які контролюють розвиток серцево-судинної системи (метаболізм судинної стінки, які відповідають на регулюючі впливи), або ж груп генів, відповідних за функціонування системи регуляції кровообігу, в тому числі й АТ. Допускається можливість, що у конкретного хворого який-небудь генний дефект є домінантним і визначає особливості виникнення, розвитку і наслідків АГ. Теорія граничної моделі генетичної хвороби до АГ припускає, що підвищення АТ показує суму зниженої активності різних генів, один з яких не є домінантним. На сьогодні наука ще не має у своєму розпорядженні достатньо фактичних даних, щоб віддати перевагу тій або іншій гіпотезі.

Артеріальна гіпертензія безпосередньо пов'язана зі збільшенням смертності, тому краще розуміння патофізіологічних і генетичних основ регуляції артеріального тиску матиме значний вплив на здоров'я населення [4]. Завдяки широкому використанню антигіпертензивних препаратів середній глобальний рівень артеріального тиску залишився практично незмінним або трохи знизився протягом останніх чотирьох десятиліть. Отримані дані багатьох досліджень свідчать про те, що поширеність гіпертонії зростає, особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу. За даними 2010 року, серед дорослого населення світу 31,1% хворих страждає на гіпертонічну хворобу. Відповідно до різних рівнів доходу в країнах ця частка становить 31,5% у країнах із рівнем доходу нижче середнього та 28,5% у країнах з високим доходом. Відмінності в рівнях факторів ризику гіпертонії, таких як високе споживання натрію, низьке споживання калію, ожиріння, споживання алкоголю, відсутність фізичної активності та нездорове харчування [5], можуть пояснити певну регіональну неоднорідність поширеності гіпертонії, наразі існує лише кілька комплексних оцінок економічних наслідків гіпертонії. Потрібні подальші дослідження для тестування стратегій профілактики та контролю гіпертонії [6].

З епідеміологічної точки зору, більшість пацієнтів з гіпертензією страждають від есенціальної гіпертензії, яка, як вважають, спричинена генетичною схильністю та кумулятивним впливом різних факторів способу життя протягом багатьох років без будь-якої основної причини гіпертонії. Термін «есенціальна гіпертензія» вперше застосував Е. Frank у 1911 р. для визначення підвищення АТ, не зумовленого захворюванням нирок (брайтовою хворобою) або іншою патологією, що спричиняє підвищення АТ. Цей термін не цілком вдалий, тому що англійське слово «essential» означає «істотний, необхідний», у зв'язку з чим поняття «есенціальна гіпертензія» може бути витлумачене як підвищення АТ, необхідне для забезпечення кровопостачання тканин організму. Тому деякі закордонні автори віддають перевагу терміну «первинна гіпертензія». Вторинна гіпертензія включає моногенну гіпертензію

та інші захворювання, що викликають гіпертензію, такі як хронічна хвороба нирок і стеноз ниркової артерії. Серед пацієнтів з моногенною гіпертензією приблизно 10% пацієнтів з гіпертензією та, приблизно, 20–25% пацієнтів із резистентною гіпертензією мають первинний альдостеронізм [7]; 0,1%–1% пацієнтів з гіпертонічною хворобою мають феохромоцитому [8]; приблизно 16% пацієнтів з гіпертензією, яким проводять катетеризацію серця, мають важкий стеноз ниркової артерії [9]; і $\leq 42\%$ пацієнтів з гіпертензією мають ознаки хронічної хвороби нирок [10].

Поширеність, оборотність і смертність від вторинної гіпертензії оцінювали у 3783 пацієнтів із помірною незлоякісною гіпертензією, які відвідували клініку артеріального тиску в Глазго (Шотландія). У 297 пацієнтів (7,9%) діагностовано основну причину АГ. Вважалося, що 87 пацієнтів (2,3%) мають потенційно оборотні причини гіпертензії, включаючи використання оральних контрацептивів (38 пацієнтів), реноваскулярні захворювання (27 пацієнтів) і первинний альдостеронізм (10 пацієнтів), але лише 33 з цих пацієнтів (0,9% від загальної популяції клініки) були вилікувані за допомогою специфічного втручання. У 210 хворих (5,6%) розвинулось необоротне ураження паренхіми нирок, летальність була достовірно вищою, ніж у чоловіків і жінок з гіпертонічною хворобою інших причин. Надмірна смертність у групі захворювань нирок була спричинена нирковою недостатністю (Міжнародна класифікація хвороб [МКБ] 580–589) та судинними причинами (МКБ 390–458), а не раком (МКБ 140–208; 235–239) чи іншими несудинними захворюваннями. Ці дані вказують на те, що дослідження першопричини гіпертонії виявить обмежену кількість пацієнтів з лікувальними розладами, лише невелика частина з яких може бути вилікувана специфічними заходами, та помірну кількість хворих з незворотними станами, що мають високий ризик серцевого нападу та інсульту [11].

Системний судинний опір збільшується практично пропорційно у дорослих з гіпертонією, а чимало загальноновживаних препаратів для лікування гіпертонії є вазодилататорами. Історично Гайтон припустив, що у відповідь на

первинне збільшення об'єму крові та зростання серцевого викиду «системна авторегуляція» викликає вазоконстрикцію та подальше підвищення артеріального тиску [12]. Це збільшує тиск натрійурезу та відновлює нормальний об'єм крові, проте коштом стійкої гіпертензії. У певному сенсі підтверджуючи цю концепцію, Фагард та Стасен сповістили про підвищений серцевий викид у молодих (до 25 років) гіпертоніків, тоді як у старших пацієнтів серцевий викид був нормальним [13]. Швидкість пульсової хвилі, товщина комплексу інтима-медіа сонної артерії та оцінка кальцію в коронарних артеріях дозволяють неінвазивно оцінити пошкодження судин-мішеней та атеросклероз. Підвищені показники артеріального тиску, особливо ті, що зафіксовані за кілька років до неінвазивного вимірювання, корелюють зі збільшенням субклінічного ризику серцево-судинних захворювань [14, 15]. Артеріальну гіпертензію визначають як стабільне зростання офісного систолічного артеріального тиску, що перевищує або дорівнює 140 та/або діастолічного артеріального тиску, що дорівнює або перевищує 90 мм рт.ст. Оцінка позаофісного артеріального тиску та загального серцево-судинного ризику відіграє ключову роль в оцінці та веденні пацієнтів з гіпертензією. Для більшості пацієнтів, які отримують лікування, цільовим показником артеріального тиску має бути рівень $< 130/80$. Лікування артеріальної гіпертензії охоплює зміни способу життя та медикаментозну терапію. Більшість людей з артеріальною гіпертензією потребують більше одного антигіпертензивного препарату для належного контролю, тому стартова терапія двома препаратами, а також комбінації окремих таблеток рекомендовані для переважної більшості пацієнтів з гіпертонією [16].

Вищезгадані теорії гіпертонії інтегрують взаємодію генетичних, екологічних, адаптивних, нейронних, механічних та гормональних порушень як основу захворювання. Наразі розробка ліків для зниження високого артеріального тиску ґрунтується на більш економічній моделі артеріального тиску (продукт периферичного судинного опору та серцевого викиду), а не на вивченні складних генетичних і фізіологічних шляхів. Основні класи

антигіпертензивних препаратів, що застосовуються в сучасній практиці, працюють або як судинорозширювальні засоби, або як діуретики, відповідно зменшуючи периферичний судинний опір та серцевий викид. Але складність регулювання артеріального тиску передбачає, що сучасні антигіпертензивні препарати, які мають одну мішень або місце дії, можуть викликати непередбачувані та масштабні реакції артеріального тиску у окремих пацієнтів[17].

Кореляція між показниками систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) тиску крові та ушкодженням органів-мішеней, ймовірністю серцево-судинних захворювань (ССЗ), а також віддаленим прогнозом виявляється набагато сильнішою при добовому моніторингу артеріального тиску (ДМАТ), ніж при звичайних, офісних вимірюваннях вдень. Рекомендації 2013 року базуються на результатах досліджень ДМАТ і представляють собою суттєве оновлення існуючих даних. Середнє САТ під час сну, а також ступінь нічного зниження САТ є найважливішими факторами, що передбачають розвиток ССЗ, як окремо, так і у поєднанні з іншими прогностичними показниками, отриманими за допомогою ДМАТ. Тому їх слід пріоритетно використовувати для діагностики гіпертензії, оцінювання ризиків ССЗ та інших пов'язаних з ними загроз.

Поступове зменшення середнього АТ вночі під впливом терапевтичних заходів виступає найбільш значущим предиктором періоду без серцево-судинних подій. Середній АТ за добу не рекомендується застосовувати для діагностики гіпертонії, оскільки він не бере до уваги цінну клінічну інформацію, що відображає особливості добового ритму АТ [18].

Критеріями придатності до включення були:

- (1) популяційне перехресне дослідження дорослих віком ≥ 20 років, що подавало дані про поширеність гіпертонії з урахуванням статі;
- (2) стандартизовані способи вимірювання артеріального тиску;
- (3) гіпертонія визначена як середній систолічний тиск ≥ 140 мм рт. ст., середній діастолічний тиск ≥ 90 мм рт. ст. або вживання антигіпертензивних ліків.

У разі наявності критеріїв використовувалися репрезентативні національні дослідження та брали дані найбільшого та найсвіжішого багатоцентрового чи регіонального дослідження. Обсерваційні дослідження зафіксували досить високу частоту гіпертонії впродовж 5–10 років спостереження [19,20]. Отже, у населення набагато вищий ризик гіпертонії, адже АТ поступово збільшується з віком. Кілька досліджень оцінили довготривалу сукупну частоту розвитку гіпертонії [21, 22].

У дослідженні Johns Hopkins Precursors було вивчено 1132 білих студентів-медиків чоловічої статі (середній вік близько 23 років на момент початку дослідження): 0,3%, 6,5% та 37% з них розвинули гіпертензію у віці відповідно 25, 45 та 65 років. У дослідженні Framingham Heart Study було встановлено, що приблизно 90% дорослих, які на момент досягнення 55- або 65-річного віку не мали гіпертензії, розвивали її протягом життя [20, 23]. Усі ці оцінки було отримано на основі використання порогового значення 140/90 мм рт. ст. для визначення гіпертонії; якби використовувався поріг 130/80 мм рт. ст., ці показники були б вищими. Відповідно до Фремінгемських критеріїв терміни «низький», «помірний», «високий» і «дуже високий» ризик означають 10-річну ймовірність серцево-судинних ускладнень (фатальних і нефатальних) <15%, 15–20%, 20–30% і >30% відповідно.

З 2003 р. у практику європейської кардіології вводиться ще одна модель оцінки ризику — шкала SCORE, яка дозволяє передбачати ймовірність фатальних серцево-судинних подій протягом 10 років. За допомогою шкали SCORE можна прогнозувати загальний серцево-судинний ризик на вік 60 років у майбутньому, що має надзвичайно важливе значення для молодих людей, у яких абсолютна вірогідність смерті від серцево-судинних захворювань низька, але визначається несприятливий профіль факторів ризику, який погіршується з віком. У зв'язку з цим Європейське товариство кардіологів наголошує, що оцінка ризику вкрай необхідна, якщо особа середнього віку курить, страждає на ожиріння, має підвищення хоча б одного з таких показників, як артеріальний

тиск, ліпіди або глюкоза і має несприятливий щодо серцево-судинних захворювань або їх чинників ризику сімейний анамнез (див Додаток А).

У більшості людей систолічний артеріальний тиск поступово збільшується з раннього дитинства до сьомого чи восьмого десятиліття життя. Діастолічний артеріальний тиск також підвищується, хоча й менш різко, а після п'ятого-шостого десятиліття життя починає знижуватися [24,25]. Співвідношення між артеріальним тиском та ризиком серцево-судинних захворювань є високим, прогресуючим та статистично значущим упродовж життя як у чоловіків, так і у жінок; не існує підтверджень існування порогового значення ризику, пов'язаного з рівнем артеріального тиску. У цілому, підвищення САТ на 20 мм рт. ст. корелює з двократним збільшенням смертності від інсульту та ішемічної хвороби серця. І САТ, і ДАТ є важливими незалежними предикторами ризику, проте САТ виступає більш потужним фактором ризику, особливо при вищих рівнях артеріального тиску [26]. Більшість з тих, кого було віднесено до нормотензивних пацієнтів, показували середній артеріальний тиск, що перевищував оптимальні показники, і в сукупності становили приблизно третину ризику серцево-судинних захворювань, пов'язаного з АТ, у загальній популяції [27]. Не зважаючи на прогрес у медикаментозному лікуванні, гіпертонія зберігає позицію ключового фактору, який зумовлює серцевої недостатності та високу смертність. Низка епідеміологічних досліджень виявила кореляцію між концентрацією сечової кислоти в сироватці крові та значним переліком серцево-судинних патологій. Сюди входять гіпертонія, метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні хвороби, судинна деменція, прееклампсія, а також ураження нирок [28]. Не на останньому місці роль у патогенезі гіпертонічної хвороби та її ускладнень займає гіперурикемія (ГУ). Залежність між рівнем сечової кислоти та серцево-судинними розладами фіксується не лише при явно вираженій гіперурикемії (показники понад 6 мг/дл [360 мкмоль/л] у жінок та понад 7 мг/дл

[420 мкмоль/л] у чоловіків), а й при тих рівнях, котрі традиційно визначаються як нормальні або підвищені ($>5,2$ - $5,5$ мг/дл [310-330 мкмоль/л]) [29].

1.2. Гіперурикемія: механізми розвитку, клінічне значення

Гіперурикемія — патологічний стан, що характеризується підвищеним рівнем сечової кислоти в крові, що є досить поширеним метаболічним розладом [30]. Збільшений вміст сечової кислоти вважають фактором ризику для подагри, гіпертонічної хвороби, діабету другого типу та хронічних ниркових патологій [31], гіпертрофії лівого шлуночка, фібриляції передсердь, інфаркту міокарда, інсульту, а також серцевої недостатності [32].

Даний стан має три патологічних підґрунтя: 1) недостатня екскреція сечової кислоти; 2) підвищене утворення сечової кислоти 3) комбінація двох перших варіантів. Випадки недостатньої екскреції сечової кислоти включають: артеріальну гіпертензію, ниркову недостатність, метаболічний синдром, приймання препаратів (діуретики, леводопа, етамбутол, піразинамід), ацидозні стани (лактатацидоз, діабетичний кетоацидоз, алкогольний кетоацидоз і кетоацидоз голодування), прееклампсію і еклампсію, гіпотиреоз, гіперпаратиреоз, саркоїдоз, хронічну інтоксикацію свинцем. При підвищеному утворенні сечової кислоти можливі дефіцит гіпоксантин гуанінфосфорибозилтрансферази (HGPRT) (синдром Леш-Ніхана). Це успадкований розлад, пов'язаний з Х-хромосомою. HGPRT каталізує перетворення гіпоксантину в інозинову кислоту, в якій фосфорибозилпірофосфат (PRPP) служить донором фосфату. Дефіцит HGPRT призводить до накопичення 5-фосфо-альфа-d-рибозилпірофосфату, який прискорює біосинтез пуринів. Надалі буде розглянутий частковий дефіцит HGPRT (синдром Келі-Зигмільєра). Це також успадкований розлад, пов'язаний з Х-хромосомою. Подагричний артрит у пацієнтів розвивається на другому-третьому десятилітті життя. Також спостерігається висока частота нефролітіазу і незначні неврологічні розлади. Підвищена активність PRPP синтетази є рідкісним розладом, що пов'язаний з Х-хромосомою, при якому у пацієнтів виробляються PRPP синтетази з підвищеною активністю. У таких пацієнтів подагра розвивається у віці 15-30

років і має високу частоту виникнення ниркових каменів. Не на останньому місці знаходиться дієта багата на м'ясо, м'ясні субпродукти і бобові культурами. Підвищене утворення може спостерігатися у осіб з гемолітичною анемією і гематологічними злоякісними захворюваннями, такими як лімфома, мієлома або лейкемія, синдром лізису пухлини та вплив стійких органічних забруднювачів. До комбінованих причин належать алкоголь, напої із підвищеним рівнем фруктози, значні фізичні тренування, дефіцит глюкозо-6-фосфатази [33].

Сечова кислота є продуктом розкладу пуринів, що виникає внаслідок деградації нуклеїнових кислот, речовин, що містять пурини, таких як аденозинтрифосфат (АТФ), гуанін та аденін [34]. Пурини відіграють чимало ключових ролей в клітині, найголовніша з яких – формування мономерів, необхідних для синтезу нуклеїнових кислот: ДНК та РНК. Ці сполуки також беруть участь в регуляції енергетичного обміну та передачі сигналів. Вони є структурними складовими деяких коферментів і, як встановлено, мають важливе значення для фізіології тромбоцитів, м'язів і нейротрансмісії. Кожній клітині потрібна збалансована кількість пуринів для нормального росту, поділу та виживання. В фізіологічних умовах надзвичайно важливу роль відіграють ферменти, що беруть участь в метаболізмі пуринів, підтримуючи в клітині рівновагу між їх синтезом та розкладом [35]. Підвищення концентрації пуринів може порушити функцію ендотелію, що призводить до його дисфункції різними шляхами. Відкладення кристалів сечової кислоти в ендотеліальних клітинах судин спричиняє запалення, наслідком якого є ущільнення стінок кровоносних судин.

При гіперурикемії, утворення сечової кислоти активує ксантиноксидази, які одночасно продукують активні форми кисню (АФК). Ці активні сполуки виснажують ендотеліальний оксид азоту, що сприяє розмноженню гладкої мускулатури і, відповідно, розвитку атеросклерозу. Сечова кислота транспортується у клітини за допомогою специфічного транспортера, наявного як в ендотеліальних, так і в гладком'язових клітинах, що стимулює їх

проліферацію. Хоча в екстраклітинному просторі сечова кислота виступає як антиоксидант, при потраплянні всередину клітини вона проявляє прооксидантні властивості. Це спричиняє мітохондріальну дисфункцію, збільшуючи утворення супероксиду за рахунок активації НАДФН оксидази, і, як наслідок, знижує рівень аденозинтрифосфату. Розчинена сечова кислота також провокує збільшення експресії альдозоредуктази в ендотелії та інших тканинах, що активує поліоловий шлях. Основними наслідками цього шляху є зменшення виробництва оксиду азоту та синтез ендогенної фруктози. АФК та внутрішньоклітинна сечова кислота виступають регуляторами низки внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, і порушення в цих шляхах здатні спричинити ушкодження організму [36]. Однією з вищезгаданих причин гіперурикемії може бути мутація гена HGPRT, що відповідає за перетворення гіпоксантину в інозинмонофосфат (ІМФ) та гуанозину в гуанозинмонофосфат (ГМФ). Зменшення активності HGPRT спричинює збільшення рівня гіпоксантину, як наслідок – гіперурикемія [37].

Сечова кислота також може утворюватися з рибозофосфату в результаті серії ферментативних процесів. У більшості ссавців рівень циркулюючих уратів (форма, що міститься в крові) відносно низький (1-3 мг/дл), завдяки наявності уратоксидази (урикази), яка каталізує розпад сечової кислоти до 5-гідроксиізопурату, а потім до алантоїну [38]. Уриказа експресується в печінці ссавців, за винятком приматів родини Hominidae (люди, шимпанзе, горили та орангутанги). Історично склалося так, що рівень сечової кислоти поступово підвищувався в прашурів людини через втрату функції гена, відповідального за синтез ферменту урикази, який відповідає за розщеплення сечової кислоти до алантоїну. Ймовірно, подальше зростання рівня сечової кислоти мало значний вплив на контроль артеріального тиску, сприяючи адаптації приматів до вертикального положення тіла. На відміну від відсутності урикази, яка спричинює лише незначне збільшення концентрації уратів у сироватці крові (на 1-2 мг/дл), було продемонстровано, що додаткові генетичні варіації в генах, які відповідають за транспортування уратів або ензими, що залучені до

метаболізму сечової кислоти, коригують показники уратів у сироватці, як правило, несуттєво, якщо враховувати загальні варіанти [39]. Однак, у пацієнтів з ожирінням, нечутливістю до інсуліну та інсулінорезистентністю також спостерігається зменшення фракційного виведення уратів та, відповідно, артеріальна гіпертензія [40, 41].

Метаболічний продукт пуринів, присутній у крові, вважається головним чинником виникнення подагри (через акумуляцію кристалів уратів у суглобах) та ниркових каменів (через кристали уратів). Проте, за минуле століття спостерігається стрімке зростання концентрації сечової кислоти у крові. Це явище асоціюється зі збільшенням споживання продуктів, які, як відомо, сприяють підвищенню рівня цієї кислоти. Йдеться як про цукри, що містять фруктозу, так і про продукти з високим вмістом пуринів [42, 43] (пиво, молюски та м'ясні страви є основними прикладами). Не слід також забувати про зростання ожиріння та поширення західного типу харчування [44].

З давніх часів існує розуміння зв'язку між подагрою та калорійною їжею, а також надмірним вживанням алкоголю. Саме тому подагру часто називали "хворобою королів". У певні періоди історії подагра навіть розглядалась як соціально престижна, через її поширеність серед впливових людей у політичному та соціальному плані [45]. Існують визначені норми сироваткових уратів, які корелюють з віком та статтю. Важливо відзначити, що ці граничні значення можуть варіюватися в залежності від конкретного дослідження, що ускладнює порівняння результатів. Гіперурикемію прийнято діагностувати при вмісті уратів у сироватці крові: $> 6,0$ мг/дл (> 360 мкмоль/л) у жінок, $> 7,0$ мг/дл (> 420 мкмоль/л) у чоловіків та $> 5,5$ мг/дл (> 330 мкмоль/л) у дітей та підлітків [46]. У дітей фракційне виведення відфільтрованих уратів вище (15–30%), ніж у дорослих (10%) [47]. З цим пов'язане лінійне зростання концентрації уратів у сироватці до досягнення 15-річного віку. Вплив естрогену, що збільшує виведення сечової кислоти, веде до зменшення кількості уратів у сироватці крові у жінок, котрі ще не увійшли в період менопаузи. Однак, після менопаузи, показники уратів зазвичай стають схожими з показниками чоловіків того ж

віку. Сечова кислота – слабка кислота ($pK_a = 5,7$), тому в крові ($pH = 7,40$) вона здебільшого знаходиться в іонізованій формі – у вигляді урату натрію [48]. Межею норми прийнято вважати концентрацію уратів у сироватці крові на рівні 7,0 мг/дл (415 мкмоль/л), адже це значення близьке до показника граничної розчинності уратів у воді. Урати демонструють кращу розчинність у плазмі крові, аніж у сечі. Коли концентрація уратів переходить межу розчинності, особливо при показниках, що перевищують 10,0 мг/дл (600 мкмоль/л), у м'яких тканинах та суглобах можуть формуватися кристалічні відкладення. Ці кристали складаються з моноурату натрію [49]. Відмічено низку факторів, які здатні підвищувати вірогідність кристалізації МУН [50].

Також існує низка медикаментів, здатних перешкоджати екскреції уратів, зокрема тіазидні та петльові діуретики. Гіперурикемія часто спостерігається при порушенні функціонування нирок, і приблизно у половини пацієнтів, що починають діаліз, констатується гіперурикемія [51]. Найбільш поширеним наслідком гіперурикемії є зростання ризику виникнення подагри та сечокам'яної хвороби, та наразі терапія безсимптомної гіперурикемії рекомендується лише пацієнтам із зазначеними захворюваннями [52]. Разом з тим, особи з безсимптомною гіперурикемією також схильні до ризику розвитку ряду інших станів, зокрема гіпертензії, гострої та хронічної хвороби нирок, ожиріння, метаболічного синдрому, жирової хвороби печінки та цукрового діабету [53]. Хоча нерідко вважали, що гіперурикемія виникає як наслідок цих станів, переважна більшість досліджень свідчать, що гіперурикемія випереджає ці захворювання [54]. Справді, недавнє дослідження серед мешканців Японії продемонструвало, що наявність гіперурикемії у здорових, худорлявих людей з нормальним тиском все одно несе в собі збільшений ризик серцево-метаболічних недуг.

Попри широко відоме розуміння того, що процес від розчинної сечової кислоти до кристалів МУН і викликання запалення є ключовим механізмом подагри, деякі питання залишаються відкритими щодо клінічних спостережень, пов'язаних із подагрою та гіперурикемією. На даний момент відомо, що

гіперурикемія – відносно поширений метаболічний стан, але лише у незначній частини – 10-15% пацієнтів з гіперурикемією розвивається симптоматична подагра [55]. Отже, фактори, що провокують симптоматичну запальну реакцію, все ще потребують глибшого вивчення. Після зникнення нападу кристали зберігаються в тканинах (міжкритична подагра), що може сприяти системному запаленню низького рівня, навіть якщо симптоми відсутні. Більше того, у щонайменше 15 відсотків пацієнтів з підвищеним рівнем сечової кислоти відкладення кристалів відбуваються без проявів. Звідси випливає, що ні гіперурикемія, ні наявність відкладень уратів натрію самі по собі не здатні викликати повномасштабний запальний процес. До того ж, експерименти, як правило, не враховують можливості того, що вплив високих концентрацій сечової кислоти *in vivo* або *in vitro* не пов'язаний з формуванням мікрокристалів. Однак аналогії між розчинною та кристалічною сечовою кислотою в індукції запальної реакції є значними та вказують на залучення прозапального стану, що може охоплювати локальні та загальні наслідки. Вивчення цих реакцій у хворих може посприяти розумінню різноманітності проявів подагри та гіперурикемії, а також виявленню тих ланок, що визначають перехід від підвищеного рівня сечової кислоти та відкладення кристалів до клінічних ознак подагри. У 2015 році Американська колегія ревматологів разом з Європейською антиревматичною лігою представили оновлені класифікаційні критерії подагри. Новизна цих критеріїв полягає в тому, що у двох із трьох категорій, за відсутності конкретного показника, з загальної суми балів віднімаються бали: 1) відсутність кристалів моноурату натрію (–2 бали) у суглобі чи синовіальній оболонці, де є ураження; 2) показник рівня сечової кислоти (СК) у крові менше <4 мг/дл (<0,24 ммоль/л) (–4 бали). Наявність цих факторів суттєво зменшує ймовірність діагностування подагри у хворого. Мінімальна кількість балів у кожній групі – 0: рівень СК у межах 4–6 мг/дл (0,24–0,36 ммоль/л) оцінюється як 0 балів; відсутність рентгенологічної картини, властивої подагричному артрити, також оцінюється в 0 балів. Таким чином, своєчасне виявлення та контроль рівня сечової кислоти, особливо у пацієнтів з

факторами ризику, є важливою складовою профілактики як подагри, так і супутніх ускладнень. Більше того, численні епідеміологічні дослідження підтвердили взаємозв'язок між серцево-судинними загрозами та гіперурикемією.

1.3. Зв'язок між гіперурикемією та гіпертонічною хворобою

За минулі п'ятдесят років взаємозв'язок гіперурикемії та ішемічної хвороби серця досліджувався у численних епідеміологічних дослідженнях. Тривають певні суперечки щодо взаємодії між показниками сечової кислоти, порушеннями ниркової функції та гіпертонією. Одним із можливих механізмів є запальний патологічний процес, зумовлений сечовою кислотою, який веде до гіпертонії та ниркової дисфункції. Так, сечову кислоту визначили як посередника ендотеліальної дисфункції, а активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) асоціюється як з гіпертонією, так і з нирковою дисфункцією, що може пояснити синергетичну дію сечової кислоти та ниркової дисфункції на розвиток гіпертонії. Нещодавно було встановлено, що сечова кислота активує імунну систему. Зокрема, сечова кислота інтернізується моноклеарними фагоцитами та зв'язується з NOD-подібними рецепторами, активуючи інфламмасому NLRP3. Завдяки ремоделюванню гладких м'язів судин цей процес може спричинити гіпертонічне запалення. Окрім того, цей процес також сприяє передачі сигналів хемокінів у клітинах проксимальних ниркових каналців, що призводить до пошкодження каналців. Кілька наукових праць засвідчили позитивний кореляційний взаємозв'язок між гіперурикемією та серцево-судинними недугами [56, 57, 58]. Сполучення цих двох симптомів вперше було запропоноване ще в 1879 році [59], а в 1960-х роках воно зазнало переоцінки та поступово здобуло ширше визнання. Дослідження показали, що у 25–47% дорослих з нелікованою гіпертензією спостерігалась гіперурикемія [60, 61, 62]. Етіологія гіпертензії має багатокомпонентний та непростий характер, з постійним збільшенням кількості сприяючих чинників в останні десятиліття. Чимало досліджень підкреслили незалежний взаємозв'язок між гіперурикемією та гіпертензією, хоча питання

наявності прямого причинно-наслідкового зв'язку залишається предметом активних дискусій, адже численні наукові роботи продемонстрували, що гіперурикемія пов'язана з підвищеним відносним ризиком розвитку гіпертонічної хвороби протягом п'яти років, навіть з урахуванням інших факторів ризику [63-70]. Результати досліджень щодо взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти та розвитком гіпертензії переважно узгоджуються, повторювані у різних масштабах та мають схожі тенденції. Гіперурикемія також часто зустрічається серед дорослих з прегіпертензією [71], особливо при наявності мікроальбумінурії.

Спостереження, що гіперурикемія часто передуює розвитку гіпертонії, свідчить про те, що вона не є лише наслідком гіпертензії як такої. Лише в одному дослідженні не було виявлено передбачувального зв'язку між сечовою кислотою та розвитком гіпертонії, і воно було проведено серед осіб, у яких гіпертонія розвинулася після 60 років [72]. Відродження інтересу до ролі сечової кислоти у гіпертензії сталося з моменту спостереження гіпертензії у щурів, котрим було спричинено гіперурикемію через інгібування урикази [73]. У цих щурів з підвищеним рівнем сечової кислоти розвинулися всі гемодинамічні ознаки, характерні для есенціальної гіпертензії, включаючи помітне звуження судин приносячої артеріоли, що вело до зменшення ниркового кровотоку при відносно збереженій швидкості клубочкової фільтрації. Запропоновано декілька механізмів для пояснення підвищення артеріального тиску, спричиненого гіперурикемією, зокрема прегломерулярна вазоконстрикція, посилений окислювальний стрес, ендотеліальна дисфункція та, як важливо в цьому контексті, прозапальна реактивність [74]. Пізніше буде розглянуто, що кристали сечової кислоти та розчинна сечова кислота [75, 76] здатні активувати запальний шлях NLRP3. Гістологічні дослідження також виявили зміни, подібні до тих, що спостерігаються при есенціальній гіпертензії. Рання гіпертензія артерій часто корелює з підвищеними значеннями сечової кислоти, високим рівнем реніну в сироватці крові, погіршенням функціонування ендотелію та солечутливістю. Але з плином часу чутливість до

останньої поступово зростає. Експериментальні дослідження демонструють, що розвиток солечутливої гіпертензії тісно пов'язаний з ураженням ниркових мікросудин та незначним нирковим запаленням, зумовленим стійкою вазоконстрикцією нирок та їх ішемією [77]. Сучасні дослідження вказують на ключову роль інфільтрації Т-клітинами нирок у підтримці цієї реакції, а також на той факт, що ці клітини вивільняють оксиданти та ангіотензин II, які сприяють нирковій вазоконстрикції та спричиняють відносно порушення екскреції натрію, що є характерним для гіпертензивного фенотипу [78,79]. Раніше вважалося, що сечова кислота спричиняє запалення головним чином через утворення кристалів та активацію запальних процесів [80]. Проте, було з'ясовано, що розчинна сечова кислота здатна проникати в клітини за допомогою специфічних транспортерів. Всередині клітин вона може запускати сигнальні механізми, які сприяють вивільненню медіаторів запалення, судинозвужувальних агентів, факторів росту, що стимулюють проліферацію, а також оксидантів. Крім того, сечова кислота може призводити до мітохондріальної дисфункції.

Подальші дослідження виявили, що розвиток артеріальної гіпертензії відбувається у два етапи. На початковому етапі, артеріальну гіпертензію можна було безпосередньо усунути, знижуючи рівень сечової кислоти за допомогою інгібіторів ксантиноксидази або урикозуричних препаратів [81]. На цій фазі гіпертензія виникала через залежну від сечової кислоти активацію ренін-ангіотензинової системи, індукцію окислювального стресу та розвиток ендотеліальної дисфункції, що супроводжувалося зниженням рівня ендотеліального оксиду азоту [82]. Двоступенева модель, поділена на гостру та хронічну фази, була запропонована як можливе пояснення розвитку підвищеного артеріального тиску через гіперурикемію: гостра фаза – гіпертензія у згаданих експериментальних зразках асоціюється з первинною гострою фазою, залежною від СК, з підсиленням вивільнення юктагломерулярного реніну та зменшенням продукування NO-синтази у нирках в ділянці *macula densa*. Показано, що сечова кислота впливає на

фосфорилування ендотеліального оксиду азоту шляхом активації транспортерів. Це обумовлює збільшення циркулюючих АФК та посилений окислювальний стрес у macula densa, що призводить до ураження ендотелію ішемічного типу, яке спостерігається під час ниркової біопсії. Це пошкодження не залежить від формування кристалів [83, 84].

Хронічна фаза корелює із запальними мікросудинними змінами, що переважно впливають на приносні артеріоли. Відбувається абсорбція СК гладком'язовими клітинами судин через URAT1, що спричиняє активацію прозапальних медіаторів, таких як білок-1, що приваблює моноцити, та посилену експресію мРНК циклооксигенази-2 [85]. Наслідком ушкодження судин є прогресуюча аферентна артеріолопатія та інтерстиціальне запалення, яке, як вважається, пов'язане з рівнями сечової кислоти.

1.4. Індекс маси тіла (ІМТ) як фактор ризику серцево-судинних захворювань

Загальновідомо, що співвідношення ваги тіла людини до її зросту має значення у визначенні здоров'я та тривалості життя. Лише нещодавно тривалий дослідження дозволили сформулювати це уявлення в низку конкретних рекомендацій. Наприклад, тепер відомо, що зайва вага є значним ризиком для здоров'я, і цей ризик збільшується пропорційно до перевищення ваги над середнім показником для зросту та віку. Але й у цьому правилі є виключення: в молодому віці невелика надлишкова вага навіть може бути корисною [86]. Після досягнення 35-річного віку надмірна вага, навіть незначна, стає небезпечною. Ступінь небезпеки зростає з віком та об'ємом зайвої ваги [87].

Ожиріння – це наслідок надмірного споживання їжі, яке призводить до порушення імунної системи. Надлишок жиру в організмі пов'язують зі змінами у кількості лейкоцитів, особливо моноцитів, лімфоцитів та нейтрофілів, але й зі зменшенням проліферації В- та Т-клітин. Сучасні дослідження ще не дозволяють однозначно стверджувати, що зміни в імунній системі є основною причиною ожиріння. Більшість досліджень демонструють, що імунна дисфункція включає в себе пов'язані з ожирінням зміни, як-от запалення та

інсулінорезистентність. Перш за все, важливо відокремити поняття оптимальної та середньої ваги. У минулому, середню вагу часто вважали еталоном, і таблиці середніх значень були надзвичайно поширені та використовувалися лікарями, медичним персоналом та іншими фахівцями, що опікуються здоров'ям дітей та дорослих. Через це склалося загальне уявлення, що відхилення від середньої ваги є небажаним та вказує на проблеми. Насправді, численні дослідження демонструють, що найнижчий рівень смертності часто спостерігається у людей, чия вага значно відрізняється від середніх показників для їхнього зросту та віку – як у бік збільшення, так і зменшення.

Надмірна вага набирає обертів як глобальна недуга. Згідно з актуальними підрахунками, які, ймовірно, є скоріше мінімальними, як мінімум 500 мільйонів мешканців планети мають надлишкову вагу, що визначається індексом маси тіла від 25,0 до 29,9, і ще 250 мільйонів страждають на ожиріння з ІМТ 30,0 та більше. Схильність до ожиріння може визначатися родинною історією, звичками та психологічними аспектами. Ймовірність набрати зайву вагу може бути зумовлена природою та вихованням, підсилюючись сімейною спадковістю або способом життя (неправильне харчування чи низька фізична активність). Дитина, чий родич страждає на ожиріння, наражається на втричі більшу небезпеку розвитку ожиріння у дорослому віці, при цьому, якщо обидва батьки дитини мають ожиріння, ризик цього в майбутньому зростає десятикратно [88].

Надлишкова вага та ожиріння вважаються визначеними чинниками ризику серцево-судинних хвороб, інсульту, цукрового діабету другого типу, певних різновидів раку та багатьох інших розладів, оскільки метаболічний гомеостаз забезпечується взаємодією багатьох систем органів. Адипоцити секретують гормони/хімічні сполуки, відомі як адипокіни, які впливають на різноманітні клітини чи органи, регулюючи метаболізм. Подальші дослідження потрібні для глибшого розуміння рівнів цих гормонів у різних групах населення, зокрема, літніх людей та осіб з надмірною вагою й ожирінням, а також ролі, яку ці гормони відіграють у перебігу цієї патології [89]. До того, як

ішемічна хвороба серця закріпила за собою лідерство серед причин смертності, страхові гіганти США, зокрема, Company Metropolitan Life Insurance, виділяли надлишкову вагу як серйозне відхилення, яке корелює з підвищеним ризиком передчасної смерті. Поширилася думка, що надмірна вага сприяє розвитку захворювання, тож відносну вагу запропонували як перший параметр для контролю у заходах профілактики серцевих нападів [90].

Гіпертонія, яка діагностується при систолічному тиску вище 140 мм рт. ст. та діастолічному понад 90 мм рт. ст., сьогодні також викликає велику стурбованість у системі охорони здоров'я. За статистикою, близько мільярда людей у світі мають клінічно виражений підвищений артеріальний тиск на фоні підвищеної ІМТ[91]. Величина стандартизованих коефіцієнтів регресії виявила, що рівень ожиріння є одним з ключових чинників, який з найбільшою ймовірністю передбачає загальні серцево-судинні захворювання у пацієнток. У цій групі жінок вага поступалася лише віку та артеріальному тиску, тоді як у чоловіків вона була менш значущим предиктором, ніж інші фактори ризику. У чоловіків надмірна вага краще прогнозувала прояви ішемічної хвороби серця, ніж артеріальний тиск, куріння, непереносимість глюкози або гіпертрофія лівого шлуночка на ЕКГ. Існувала думка, що ожиріння не становить додаткового ризику розвитку хвороби, якщо не супроводжується підвищенням тиску або рівня ліпідів у крові. Цю гіпотезу було перевірено, обчисленням показників захворюваності на серцево-судинні захворювання в залежності від ІМТ у чоловіків і жінок молодше 50 років, які не мали жодних інших факторів ризику на початку дослідження. Це означало, що у них був нормальний артеріальний тиск, рівень холестерину в сироватці крові був нижче 250 мг/дл, вони не курили і не мали проблем з толерантністю до глюкози або ознак гіпертрофії лівого шлуночка на ЕКГ. Не дивно, що лише 8% чоловіків і 18% жінок у найвищій ваговій категорії відповідали таким критеріям і не мали інших факторів ризику [92]. Останні дослідження вказують на взаємозв'язок між надлишковою вагою та фібринолітичною активністю, а також рівнем фібриногену в плазмі крові, які, як відомо, мають вплив на розвиток ішемічної

хвороби серця. Більше того, ожиріння, схоже, сприяє збільшенню навантаження на серцево-судинну систему, а також підвищенню об'єму внутрішньосудинної рідини.

Збільшення робочого навантаження на серце в осіб з надмірною вагою може стати причиною гострих кардіологічних подій, або призвести до прояву симптомів за наявності порушень коронарного кровообігу. Перевантаження серця, пов'язане з надлишковою масою тіла, також було продемонстровано в дослідженнях аутопсій, де встановлено позитивну кореляцію між вагою тіла та розміром серця [93]. Ожиріння також асоціювалося зі ступенем коронарного атеросклерозу, зафіксованого під час розтинів. Переважна більшість епідеміологічних досліджень зосереджувалась на впливі надлишкової ваги на ішемічну хворобу серця серед чоловіків. Ці дослідження дозволяють висвітлити деякі труднощі, що виникають при інтерпретації та порівнянні отриманих результатів. Наприклад, дослідження "семи країн" не виявило помітного зв'язку між індексом маси тіла в більшості регіонів та захворюваністю на ішемічну хворобу протягом десятирічного періоду. Проте, у багатьох вивчених популяціях спостерігалася значно менша вага тіла, ніж у Фремінгемській когорті, показники якої були вищими порівняно з загальною популяцією Сполучених Штатів. Недостатня гетерогенність в показниках ожиріння, у поєднанні з різним культурним та генетичним контекстом, у якому проявлялася ця особливість, ускладнюють порівняння між двома згаданими дослідженнями. Вищий індекс Кетле (маса тіла у кілограмах, поділена на квадрат зросту в метрах) демонстрував позитивний взаємозв'язок з вірогідністю розвитку кожної з форм ішемічної хвороби серця. З ростом поточного індексу Кетле (менше 21, від 21 до менше 23, від 23 до менше 25, від 25 до менше 29 та 29 і вище) відносні показники ризику не смертельного інфаркту міокарда та смертельної ішемічної хвороби серця, з урахуванням поправок на вік та куріння сигарет, зазнавали підвищення [94].

Останній звіт, що стосується дослідження здоров'я медичних сестер, авторства Менсона, зафіксував позитивну кореляцію між індексом Кетле та

ішемічною хворобою серця. Але, індекс Кетле може значно викривляти найбільш суттєвий фактор ожиріння, що стосується ризику ішемічної хвороби серця та смертності, а саме - розповсюдження жирової тканини в тілі [95], який не був виміряний у цьому дослідженні. Вісцеральне (андроїдне) ожиріння, але не накопичення жиру у нижніх частинах тіла (гіноїдне), демонструє тісний зв'язок із факторами ризику ішемічної хвороби серця, зокрема з збільшенням рівня холестерину ЛПНЩ, зниженням рівня холестерину ЛПВЩ, підвищенням тригліцеридів, гіперінсулінемією, артеріальною гіпертензією та інсулінонезалежним діабетом [96]. Ці порушення можуть виникати внаслідок інсулінорезистентності.

Раніше було зафіксовано групування надмірної ваги, підвищеного артеріального тиску, високого рівня глюкози в крові та дисліпідемії, що має велике значення, враховуючи тісний зв'язок з серцево-судинними недугами. З огляду на ендемічний характер нинішніх хвороб, дедалі більшої актуальності набувають способи сортування пацієнтів, котрі належать до груп ризику. Всесвітня організація охорони здоров'я оприлюднила визначення метаболічного синдрому [97], пояснюючи зростання випадків ожиріння.

Непрямо впливаючи на це, збільшується поширеність метаболічного синдрому та гіперурикемії, у зв'язку з чим злагоджена взаємодія медичної команди, котра долучена до лікування пацієнтів, виступає важливим аспектом для лікування та профілактики ожиріння: лікарі, медичні сестри, дієтологи та фахівці з фізичної активності. Щоб уникнути ожиріння, необхідно інформувати пацієнтів щодо харчування та фізичної активності як змін у способі життя, що сприятиме позитивнішим результатам лікування [98].

1.5. Взаємозв'язок між ІМТ, гіпертонічною хворобою та гіперурикемією

Згідно зі звітами всесвітніх страхових компаній, спостерігається різкий взаємозв'язок між зайвою вагою або ожирінням та підвищеним артеріальним тиском і ризиком гіпертонії. Ще у 1920-х роках було зафіксовано схожий значний зв'язок між масою тіла та артеріальним тиском у чоловіків [99]. Згодом епідеміологічні дослідження систематично підтверджували цей зв'язок.

Фремінгемське дослідження виявило, що артеріальна гіпертензія приблизно удвічі частіше зустрічається серед людей з ожирінням, ніж серед тих, хто його не має, як серед чоловіків, так і серед жінок [100]. Оцінки асоційованого ризику, здобуті у дослідженні «Nurses' Health Study», вказують на те, що ожиріння може бути причиною близько 40% випадків гіпертонії. У Фремінгемському дослідженні нащадків відповідні показники були ще вищими, досягаючи 78% та 65% серед чоловіків і жінок відповідно.

Стамлер та його колеги зазначили, що відношення шансів розвитку гіпертензії у осіб з ожирінням та без нього (ІМТ менше 25) становить 2,42 для молодих людей та 1,54 для літніх людей [101]. У дослідженні Nurses Health Study¹⁷, було порівняно жінок з ІМТ менше 22 та понад 29, було виявлено у 2-6 разів більшу поширеність гіпертонії серед жінок з ожирінням [102]. Оновлені показники Фремінгемського дослідження додатково закріплюють цей взаємозв'язок. Розбиті на квінтилі ІМТ, особи обох статей вказували на зростання артеріального тиску пропорційно збільшенню надлишкової ваги. Так, учасники з найвищого квінтиля ІМТ демонстрували на 16 мм рт. ст. вищий систолічний та на 9 мм рт. ст. вищий діастолічний тиск, у порівнянні з тими, хто знаходився у найнижчому квінтилі. Щодо систолічного артеріального тиску, відмічено підвищення на 4 мм рт. ст. на кожні додаткові 4,5 кг ваги.

У молодих канадців констатовано в п'ять разів вищу частоту гіпертонії серед тих, хто має ІМТ понад 30, у порівнянні з тими, у кого ІМТ менше 20, для обох статей [103]. Епідеміологічні дослідження, зокрема вищезгадане Фремінгемське серцеве дослідження і Дослідження здоров'я медсестер, регулярно засвідчують прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла та АТ, котрий має безперервний та майже лінійний характер, без ознак наявності порогового значення. Взаємозв'язок з артеріальним тиском ще чіткіший для співвідношення об'єму талії до об'єму стегон та показників комп'ютерного томографічної оцінки центрального розподілу жиру. Досягнення нормальної маси тіла супроводжувалося зниженням ризику розвитку гіпертонії до

показників, близьких до тих, що спостерігалися у людей, які ніколи не мали ожиріння [104].

Окрім чітко встановленого причинно-наслідкового зв'язку між сечовою кислотою та клінічними проявами подагри, асоціація між підвищеною концентрацією сечової кислоти в сироватці крові та серцево-судинними захворюваннями була вперше припущена приблизно пів століття тому [105].

З огляду на наданий зв'язок рівня сечової кислоти в сироватці крові з іншими факторами ризику серцево-судинних захворювань, такими як артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія та ожиріння, триває проведення численних досліджень, експериментів та обговорень, спрямованих на з'ясування незалежності цього зв'язку від впливу інших факторів ризику [106, 107, 108].

У представників сильної статі, як правило, фіксується вищий рівень сечової кислоти у сироватці крові, якщо порівнювати з жіночою статтю. Гендерна різниця показників сечової кислоти в крові значною мірою пояснюється відмінностями у нирковому кліренсі сечової кислоти: чоловіки мають показник кліренсу нижчий, ніж жінки [109]. Саме такі фізіологічні відмінності, котрі впливають на рівень сечової кислоти в крові, можуть функціонувати в чоловічому організмі таким чином, що нівелюють взаємозв'язок рівня сечової кислоти в сироватці крові з ризиком серцево-судинних захворювань [110]. Багатофакторний регресійний аналіз показав, що ІМТ був значним фактором ризику розвитку гіперурикемії. Цей зв'язок зберігався після корекції на інші потенційні фактори ризику, що підкреслює незалежну роль ІМТ у прогнозуванні ризику гіперурикемії та подальшої артеріальної гіпертензії.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження.

Проведення дослідження полягало у аналізі медичних даних пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні або амбулаторному спостереженні. Відбір об'єктів дослідження здійснювався за основними критеріями, а саме: наявності гіпертонічної хвороби у діагнозі, гіперурикемії та надмірної маси тіла. Опрацьовано 420 медичних карт стаціонарних хворих із діагнозом: Гіпертонічна хвороба з переважним ураженням серця на базі терапевтичного відділення №1 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» за період 2020-2024 рр. Об'єктами слугували пацієнти, хворі на гіпертонічну хворобу із урахуванням залежності від рівня сечової кислоти та індексу маси тіла.

Дослідження є ретроспективним, усіх учасників було стратифіковано відповідно до індексу маси тіла на такі групи:

- $IMT < 25 \text{ кг/м}^2$ (норма),
- $IMT 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ (надлишкова маса тіла),
- $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ (ожиріння).

Також до уваги було взяти випадки підвищеного рівня сечової кислоти в сироватці крові з подальшою оцінкою випадків гіперурикемії відповідно до референтних значень: більше 360 мкмоль/л (6 мг/дл) у жінок та 420 мкмоль/л ($6,8 \text{ мг/дл}$) у чоловіків. Шлях визначення частоти гіперурикемії серед хворих на гіпертонічну хворобу залежно від індексу маси тіла було пріоретизовано. Це дозволило зосередити увагу на первинних змінах метаболічного профілю, пов'язаних саме з гіпертонічною хворобою та надлишковою масою тіла. Зібрані дані включали інформацію про вік, стать, рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску, показники індексу маси тіла, результати лабораторного аналізу сечової кислоти, а також дані анамнезу захворювання. Всі отримані результати були занесені до електронної таблиці з подальшим статистичним

аналізом. Наступною була оцінка ступеня взаємозв'язку між показниками ІМТ та рівнем сечової кислоти.

2.2. Критерії включення та виключення пацієнтів

Для аналізу даних використано критерії включення та виключення, статистичні методи, включно із кореляційним та ретроспективним аналізами.

Критеріями включення слугували:

- Наявність встановленого діагнозу Гіпертонічна хвороба I–III ступеня згідно з останніми стандартами рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC, 2023) та Національного протоколу Міністерства охорони здоров'я України.
- Віковий діапазон пацієнтів від 18 до 75 років.
- Наявність достовірних даних про рівень сечової кислоти в сироватці крові.
- Антропометричні дані для розрахунку та оцінки індексу маси тіла.

Для критеріїв виключення було взято:

- Вторинна артеріальна гіпертензія з різною етіологією.
- Присутність гострих запальних захворювань на момент обстеження.
- Підтверджений діагноз подагри або проведення специфічного лікування гіперурикемії (наприклад, лікування алопуринолом).
- Тяжка ниркова недостатність ($\text{ШКФ} < 30 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$).
- Вагітність та лактація.
- Наявність онкологічних захворювань в анамнезі.
- Недостача повноцінних медичних даних для аналізу.

2.3. Методи визначення рівня сечової кислоти

Загальні методи аналізу сечової кислоти у сироватці передбачають: фотометричний метод, що ґрунтується на відновленні фосфорно-вольфрамової кислоти сечовою кислотою, в результаті чого утворюється вольфрамова синь [111]; високопродуктивну рідинну хроматографію на колонках з оберненою фазою з детектуванням за допомогою УФ-поглинання або мас-спектрометрії

[112]; специфічне ферментативне окиснення сечової кислоти киснем, внаслідок чого утворюються перекис водню, алантоїн та вуглекислий газ. Залежно від того, яка саме речовина підлягає кількісному вимірюванню, розрізняють два типи уриказних методів:

- 1) прямий уриказний метод, що визначає кількісну концентрацію самої сечової кислоти за поглинанням при 293 нм,
- 2) непрямий уриказний метод, що кількісно визначає перекис водню - продукт дії урикази, різними методами.

Щодо методів обробки даних, розрізняють кінетичний та рівноважний уриказні методи. Відтак, комбінація різних речовин, які використовуються для прямого кількісного визначення, у поєднанні з різними методами обробки даних дає чотири типи уриказних методів: прямий рівноважний уриказний метод, непрямий рівноважний уриказний метод, прямий кінетичний уриказний метод та непрямий кінетичний уриказний метод [113]. У даній роботі застосовано ензиматичний колориметричний метод, заснований на уриказній реакції, для вимірювання концентрації сечової кислоти в сироватці крові. Цей аналіз базується на специфічному окисненні сечової кислоти ферментом уриказою до аллантоїну, супроводжуваному утворенням перекису водню (H_2O_2). За наявності пероксидази (POD), вироблений перекис водню вступає в реакцію з хромогенами, формуючи забарвлений продукт, інтенсивність кольору якого напряму залежить від кількості сечової кислоти в дослідженні.

Уриказна реакція відбувається за наступним принципом:



Власне колориметрична реакція у присутності пероксидази:



Для дослідження використовували набори реагентів. До їх складу увійшли: уриказа, пероксидаза, буферні розчини. Також використовувалися хромогенні системи, такі як 4-аміноантипірін (4-AAP). У присутності H_2O_2 та фенолу, 4-AAP утворює інтенсивно забарвлений продукт. Вимірювання

оптичної густини виконували на автоматичному біохімічному аналізаторі, при довжині хвилі 520–550 нм.

Забір венозної крові проводився натщесерце, у ранковий час, відповідно до загальноприйнятих стандартів. Після центрифугування, зразки сироватки аналізували в лабораторних умовах, керуючись інструкціями виробника реагентів. Референтні значення рівня сечової кислоти визначалися відповідно до стандартів клінічної лабораторної діагностики:

- для чоловіків — 208–420 мкмоль/л,
- для жінок — 155–360 мкмоль/л.

Гіперурикемію діагностували у разі перевищення загальноприйнятих референтних меж.

2.4. Методи вимірювання індексу маси тіла

Застосовуючи відомості міжнародних нормативів Всесвітньої організації охорони здоров'я та державних клінічних рекомендацій було виконано антропометричні обміри серед пацієнтів. Індекс маси тіла – показник, який застосовується на сьогоднішній день для визначення антропометричних показників зросту/ваги у дорослих і групування їх, а також для формування політики охорони здоров'я населення [114]. Пацієнти з абдомінальним (вісцеральним) ожирінням мають підвищену ймовірність розвитку багатьох патологічних станів, а також більш високі показники захворюваності та смертності [115]. У процесі обчислення ІМТ зріст підноситься до квадрату, щоб зменшити вплив довжини ніг у вищих людей, оскільки основна частина маси тіла міститься в межах тулуба.

Усі вимірювання проводились з дотриманням загальноприйнятих стандартів та з урахуванням необхідної точності одержаних даних. Для визначення маси тіла застосували електронні ваги. Перед процедурою пацієнта інформували про необхідність дотримання вимог (вимірювання без взуття, в легкому одязі та натщесерце). Вимірювання зросту здійснювали за допомогою електронного ростоміра. Пацієнта просили стати, притулившись спиною до ростоміра, ноги разом, руки вільно опущені. Голову розташовували в

горизонтальній площині для забезпечення точності вимірювання. Під час вимірювань стежили за позицією пацієнта, щоб п'яти, сідниці, лопатки та потилиця торкалися вертикальної поверхні ростоміра. Після отримання антропометричних даних індекс маси тіла (ІМТ) розраховували за формулою (Таблиця 2.1):

Таблиця 2.1

Формула для обчислення індексу маси тіла

$$\text{ІМТ} = \text{вага (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$$

де маса тіла вимірюється у кілограмах, а зріст — у метрах.

Визначення ІМТ проводилася згідно з класифікацією ВООЗ [116]:

- $< 18,5 \text{ кг/м}^2$ — дефіцит маси тіла (низька маса),
- $18,5\text{--}24,9 \text{ кг/м}^2$ — нормальна маса тіла,
- $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ — надлишкова маса тіла (передожиріння),
- $30,0\text{--}34,9 \text{ кг/м}^2$ — ожиріння I ступеня,
- $35,0\text{--}39,9 \text{ кг/м}^2$ — ожиріння II ступеня,
- $\geq 40,0 \text{ кг/м}^2$ — ожиріння III ступеня.

У дослідженні пацієнтів розподілено на три основні групи для порівняльного аналізу:

- $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ — нормальна вага,
- $\text{ІМТ } 25\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ — надлишкова маса тіла,
- $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ — ожиріння.

Було враховано статть, оскільки розподіл жирової та м'язової тканин у чоловіків та жінок може впливати на інтерпретацію ризику метаболічних ускладнень при однакових показниках ІМТ. Важливим доповненням було вимірювання окружності талії та розрахунок співвідношення талії до зросту як додаткових маркерів ризику метаболічного синдрому. Абдомінальне ожиріння відіграє ключову роль у розвитку гіперурикемії та серцево-судинних

захворювань. Вимірювання проводилося у положенні стоячи, на рівні середини між нижнім краєм останнього ребра та верхньою межею клубової кістки, після видиху. Для оцінки було використано критерії ВООЗ [116]:

- Чоловіки: окружність талії > 94 см
- Жінки: окружність талії > 80 см

Дані заміри вказують на підвищений кардіоваскулярний ризик.

Отримані дані вимірювання маси тіла, зросту використано у вирахуванні ІМТ та розподілення по групах 1-3 та у подальшому застосовані при оцінці асоціації з рівнями сечової кислоти в сироватці крові. Для висвітлення мети дослідження було проведено статистичну обробку клінічних, антропометричних та лабораторних даних пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Для аналізу були включені 420 пацієнтів віком від 18 до 75 років, які перебували на амбулаторному або стаціонарному лікуванні на базі терапевтичного відділення №1 ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги» за період 2020-2024 рр.

Пацієнтів було розподілено на три групи залежно від індексу маси тіла, використовуючи класифікацію ВООЗ [116]:

- **Група 1** — пацієнти з нормальною масою тіла (ІМТ $18,5\text{--}24,9$ кг/м²),
- **Група 2** — пацієнти з надмірною вагою (ІМТ $25,0\text{--}29,9$ кг/м²),
- **Група 3** — пацієнти з ожирінням (ІМТ $\geq 30,0$ кг/м²).

Комплексний аналіз включав вимірювання артеріального тиску, визначення індексу маси тіла та рівня сечової кислоти в сироватці крові. Ензиматичний колориметричний метод з використанням уриказної реакції був використаний для оцінки рівня сечової кислоти у сироватці крові. Для підтвердження статусу гіперурикемії бралися результати понад 420 мкмоль/л у чоловіків та 360 мкмоль/л у жінок.

2.5. Статистична обробка даних

IBM SPSS Statistics (версія 26.0) та Microsoft Excel 2019 стали ключовими інструментами у проведенні описової та аналітичної статистики для опрацювання даних, отриманих в результаті дослідження.

Для кількісних змінних, на зразок рівнів сечової кислоти, систолічного артеріального тиску та діастолічного артеріального тиску, застосовували обчислення середнього значення (m) та стандартного відхилення (D). З метою визначення діапазону коливань усіх кількісних показників, враховувались мінімальні (Min) та максимальні (Max) значення. Щодо якісних змінних, як от частота гіперурикемії, під час роботи з групами, розподіленими за індексом маси тіла, використовувались абсолютні величини (n) та відсотки (%).

Для порівняння середніх значень між різними групами застосовувався t -критерій Стюдента, а для аналізу частоти виявлення гіперурикемії у різних групах ІМТ використовувався χ^2 -критерій Пірсона. Взаємозв'язок між показниками сечової кислоти в сироватці крові та показниками артеріального тиску досліджувався за допомогою лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Оцінка ризику розвитку гіперурикемії проводилась з використанням відношення шансів (OR). Розрахунки ризику розвитку гіперурикемії в залежності від збільшення індексу маси тіла супроводжувались визначенням 95% довірчого інтервалу (DI). Значення $p < 0.05$ були прийняті як такі, що свідчать про наявність статистично значущої різниці.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

3.1. Частота гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу

У процесі проведення аналізів встановлено, що серед хворих на гіпертонічну хворобу значна частина мала підвищений рівень сечової кислоти в крові, що свідчить про гіперурикемію у даній кількості. Частота виявлення ГУ загалом становила 36,4 % від загальної кількості обстежених хворих (153 з 420 осіб).

Беручи до уваги залежність розподілу відповідно до індексу маси тіла, у пацієнтів із нормальним ІМТ (перша група, n = 110) ГУ було виявлено у 12 осіб (10,9 %). У групі з надмірною масою тіла (n = 138) частота ГУ становила 34,8 % (48 осіб). Група хворих із категорією ожиріння (n = 172) висвітлила дані про частоту гіперурикемії 54,1 % (93 особи)(Таблиця 3.1).

Таблиця 3.1

Частота гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу із групами за ІМТ

Група за ІМТ	Кількість пацієнтів (n)	Кількість із ГУ	Частота ГУ (%)
Нормальний ІМТ	110	12	10,9 %
Надмірна маса тіла	138	48	34,8 %
Ожиріння	172	93	54,1 %
Загалом (усі пацієнти)	420	153	36,4 %

Стовпчаста діаграма (Рис. 3.1) зображає прогресивне зростання частоти гіперурикемії паралельно зі збільшенням показників ІМТ, що значуще свідчить про потенційний взаємозв'язок між надмірною вагою та метаболічними порушеннями у хворих на ГХ.

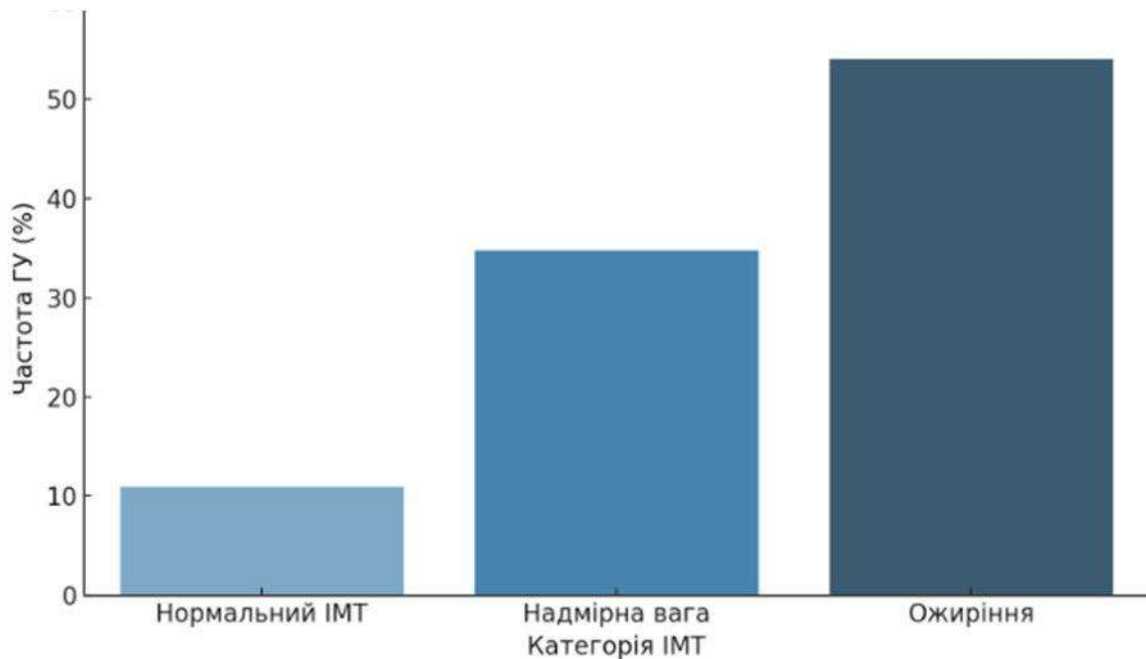


Рис. 3.1- Частота підвищеного вмісту в крові сечової кислоти у хворих на гіпертонічну хворобу залежно від маси тіла

У результаті аналізу було встановлено, що серед 420 пацієнтів із гіпертонічною хворобою частота виявлення гіперурикемії загалом становила значно вищі показники порівняно із середньопопуляційними даними, що свідчить про значне зростання ризику гіперурикемії серед пацієнтів із гіпертонічною хворобою при збільшенні маси тіла.

3.2. Взаємозв'язок частоти гіперурикемії та ІМТ

Визначено сильний статистичний взаємозв'язок між індексом маси тіла пацієнтів та частотою виявлення гіперурикемії. Результати констатують про те, що чим більше значення ІМТ, тим більше зростає подальша можливість розвитку ГУ серед хворих на артеріальну гіпертензію. З метою кількісного підтвердження взаємозв'язку між ІМТ та гіперурикемією було розраховано відношення шансів розвитку гіперурикемії у пацієнтів з надмірним ІМТ та ожирінням у порівнянні з пацієнтами, котрі мали нормальну масу тіла.

Аналіз відношення шансів говорить про наступне: імовірність розвитку гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу з надмірною масою тіла у 3,19 рази вища порівняно з особами з нормальною масою тіла (OR = 3,19; 95 %

довірчий інтервал (ДІ): 1,22–3,70; $p < 0,05$). У пацієнтів з ожирінням цей ризик фіксується ще вищим — у 4,96 рази порівняно з ІМТ у групі нормальних показників ($OR = 4,96$; 95 % ДІ: 2,50–9,47; $p < 0,05$), і у 1,55 рази порівняно з особами з надмірною масою тіла ($OR = 1,55$; 95 % ДІ: 1,03–2,35; $p < 0,05$) (Таблиця 3.2)

Таблиця 3.2

Показники відносного ризику розвитку гіперурикемії при гіпертонічній хворобі залежно від маси тіла

Порівнювані групи	Відношення шансів (OR)	95 % довірчий інтервал (ДІ)	Рівень значущості (p)
Надмірна МТ vs. Нормальний ІМТ	3,19	1,22 – 3,70	$< 0,05$
Ожиріння vs. Нормальний ІМТ	4,96	2,50 – 9,47	$< 0,05$
Ожиріння vs. Надмірна МТ	1,55	1,03 – 2,35	$< 0,05$

Це означає, що ризик розвитку гіперурикемії у пацієнтів із надмірною вагою або ожирінням майже у п'ять разів вищий. На графіку (Рис. 3.2) представлено відношення шансів розвитку гіперурикемії у пацієнтів з гіпертонічною хворобою залежно від ІМТ. Сірий пунктир на рівні $OR = 1$ позначає базовий рівень — відсутність підвищеного ризику. Усі значення статистично достовірні ($p < 0,05$).

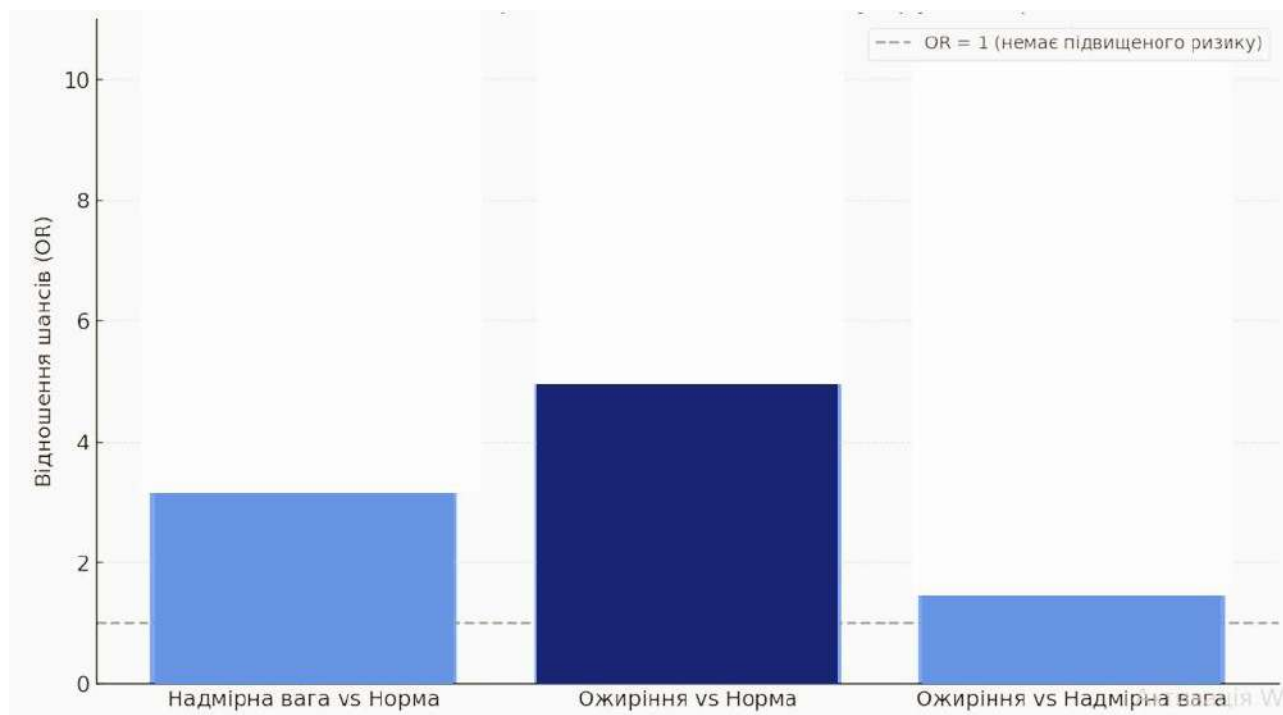


Рис. 3.2 - Відношення шансів розвитку гіперурикемії у групах з різним ІМТ

Даний показник демонструє вагомий фактор надлишкової маси тіла у розвиток порушень пуринового обміну та метаболічного синдрому загалом.

3.3. Кореляційний аналіз взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти та артеріальним тиском

Кореляційний аналіз застосували для оцінки взаємозв'язку між кількістю сечової кислоти в сироватці крові та показниками артеріального тиску. Отримані результати вказують на існування достовірної позитивної кореляції між рівнем СК та АТ (систоличним і діастолічним). Коефіцієнт кореляції для взаємозв'язку між рівнем СК та систолічним АТ складає $r = 0,39$, що засвідчує про помірний позитивний взаємозв'язок. Статистична значущість цієї кореляції була значною ($p \leq 0,0001$). Це означає, що збільшення концентрації СК в крові викликає схильність до підвищення систолічного тиску.

Щодо коефіцієнту кореляції між кількістю СК та діастолічним АТ (ДАТ), він також позитивний, але менш виражений — $r = 0,28$, $p \leq 0,0001$. Отже, зв'язок слабкий, але статистично значимий (Таблиця 3.3). Це підтверджує, що

гіперурикемія асоціюється з більш тяжким перебігом АГ, особливо в осіб з метаболічними порушеннями.

Таблиця 3.3

Матриця кореляційних зв'язків між вмістом в крові сечової кислоти та рівнем АТ

Показник	Коефіцієнт кореляції (r)	Рівень значущості (p)	Характер зв'язку
СК ↔ Систолічний АТ (САТ)	0,39	$\leq 0,0001$	Помірний позитивний
СК ↔ Діастолічний АТ (ДАТ)	0,28	$\leq 0,0001$	Слабкий позитивний

Внаслідок виявлених кореляційних взаємозв'язків, одним із ключових факторів для виникнення та ускладнення гіпертонічної хвороби є гіперурикемія. На клітинному рівні відбувається активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що сприяє зменшенню вироблення монооксиду нітрогену, викликає вазоконстрикцію та зумовлює збільшення судинного опору, а це, у свою чергу, спричиняє зростання артеріального тиску.

3.4. Кореляційний аналіз зв'язку між гіперурикемією та біохімічними показниками

У ході дослідження було встановлено статистично достовірні кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти в крові та іншими біохімічними показниками у хворих на артеріальну гіпертензію з гіперурикемією. Зокрема, виявлено помірний позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією сечової кислоти та загальним холестерином ($r = 0,45$; $p < 0,05$), що свідчить про можливу роль порушень ліпідного обміну у формуванні гіперурикемічного синдрому. Також встановлено значущий зв'язок з рівнем холестерину

ліпопротеїдів низької щільності — найбільш атерогенним компонентом ліпідограми ($r = 0,49$; $p < 0,05$). Це дозволяє припустити, що підвищення сечової кислоти може бути одним з факторів, які поглиблюють порушення ліпідного обміну при гіпертонічній хворобі. Крім того, спостерігалася кореляція між рівнем сечової кислоти та постпрандіальною глікемією ($r = 0,32$; $p < 0,05$), що вказує на зв'язок гіперурикемії з вуглеводним обміном. Така асоціація дозволяє розглядати сечову кислоту як потенційний маркер метаболічних порушень при артеріальній гіпертензії.

Отримані результати підкреслюють взаємозв'язок між гіперурикемією та дисліпідемією, інсулінорезистентністю і дозволяють розглядати підвищений рівень сечової кислоти як метаболічний предиктор несприятливого перебігу артеріальної гіпертензії.

3.5. Порівняльний аналіз результатів у групах з різним ІМТ

Для полегшення опрацювання даних було створено три умовні групи пацієнтів із гіпертонічною хворобою та супутньою гіперурикемією. Поділ на групи був проведений відповідно до рівня ІМТ:

- 1 група — пацієнти з нормальним ІМТ ($n = 110$),
- 2 група — надмірна маса тіла ($n = 138$),
- 3 група — ожиріння ($n = 172$).

Групи із підвищеним ІМТ характеризуються зростанням рівня СК. Так, середні значення сечової кислоти у пацієнтів з ожирінням становлять результат 35,8 % ($p < 0,05$), а в група з надмірною масою тіла — на 27,5 % ($p < 0,05$). Статистичними підрахунками підтверджено міцний зв'язок між збільшенням маси тіла та порушенням пуринового обміну (Таблиця 3.4)

Таблиця 3.4

Порівняння груп за ІМТ при різних показниках АТ

Продовження Таблиці 3.4

Показник	Група 1: Нормальний ІМТ (n=110)	Група 2: Надмірна МТ (n=138)	Група 3: Ожиріння (n=172)	р- значення
Середній САТ (мм рт. ст.)	146,2 ± 1,8	158,3 ± 1,6	170,1 ± 1,7	P1 < 0,05 P2 < 0,05 P3 < 0,05
Середній ДАТ (мм рт. ст.)	94,1 ± 1,4	100,2 ± 1,4	120,4 ± 1,6	P1 < 0,05 P2 < 0,05 P3 < 0,05
Сечова кислота (мкмоль/л)	418,6 ± 8,3	523,7 ± 7,5	600,2 ± 6,9	P1 < 0,05 P2 < 0,05 P3 < 0,05
Частота гіперурикемії (%)	10,9%	34,8%	54,1%	p < 0,05

При проведенні аналізу отриманих даних виявлено достовірний взаємозв'язок між індексом маси тіла та рівнями артеріального тиску, сечової кислоти та частотою гіперурикемії у хворих на гіпертонічну хворобу. У пацієнтів з надмірною масою тіла та ожирінням спостерігалось поступове зростання як середнього систолічного, так і діастолічного артеріального тиску порівняно з групою з нормальною масою тіла, що супроводжувалося статистично значущими відмінностями ($p < 0,05$).

Також відзначено достовірне підвищення середнього рівня сечової кислоти відповідно до збільшення ІМТ. У групі з ожирінням середній рівень сечової кислоти становив $600,2 \pm 6,9$ мкмоль/л, що є значно вищим за показники в інших групах ($p < 0,05$) (див. Додаток Б). Це корелює зі зростанням частоти виявлення гіперурикемії: від 10,9% у пацієнтів з нормальною масою тіла до 54,1% при ожирінні.

Варто взяти до уваги відношення шансів, що чітко демонструють зростання ризику розвитку гіперурикемії у підвищених показниках ІМТ: OR =

3,19 для групи з надмірною вагою порівняно з нормальною масою (95% ДІ: 1,22–3,70), OR = 4,96 група з ожирінням порівняно з нормальною масою (95% ДІ: 2,50–9,47), OR = 1,55 для ожиріння порівняно з надмірною масою тіла (95% ДІ: 1,03–2,35) (усі $p < 0,05$).

Таким чином, надмірна вага та ожиріння у хворих на гіпертонічну хворобу асоціюються з вищим рівнем артеріального тиску, сечової кислоти та ризиком розвитку гіперурикемії, що підкреслює необхідність комплексного контролю ваги як одного з ключових компонентів ведення таких пацієнтів.

3.6. Характеристика гіперурикемії та гендерної частоти подагри у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Виявлено, що наявність надмірної маси тіла, гіперурикемії та кореляції між систолічним і діастолічним артеріальним тиском збільшує ризик розвитку подагри у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. У пацієнтів з нормальною масою тіла діагноз подагри був підтверджений у 2,5% випадків, у групі з надмірною масою тіла - у 3,9%, а серед пацієнтів з ожирінням цей показник становив 5,1%. Всі ці показники перевищують загальнопопуляційні норми, які становлять від 1,5% до 2,0%.

Важливо відзначити, що ризик розвитку подагри у пацієнтів з гіпертонічною хворобою та надмірною вагою є вдвічі вищим, ніж у пацієнтів з нормальною масою тіла (OR=2,0; 95% ДІ: 1,27–5,35; $p < 0,05$) (Таблиця 3.5)

Таблиця 3.5

Залежність частоти подагри, рівня сечової кислоти та артеріального тиску від ІМТ у хворих на артеріальну гіпертензію

ІМТ-група	Частота гіперурикемії (%)	Частота подагри (%)	OR подагри [95% ДІ]	Підвищення СК порівняно з ПЗО (%)	Зв'язок з АТ (кореляція)

Продовження Таблиці 3.5

ІМТ-група	Частота гіперурикемії (%)	Частота подагри (%)	OR подагри [95% ДІ]	Підвищення СК порівняно з ПЗО (%)	Зв'язок з АТ (кореляція)
Нормальний ІМТ	10,9	2,5	—	—	—
Надмірна маса тіла	34,8	3,9	—	—	—
Ожиріння	54,1	5,1	2,0 [1,27–5,35]	27,5–35,8 %	$r = 0,39$ (CAT), $r = 0,28$ (DAT)

Частота виявлення коморбідної подагри серед хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від маси тіла, а також для загальної популяції проілюстрована на Рис. 3.3

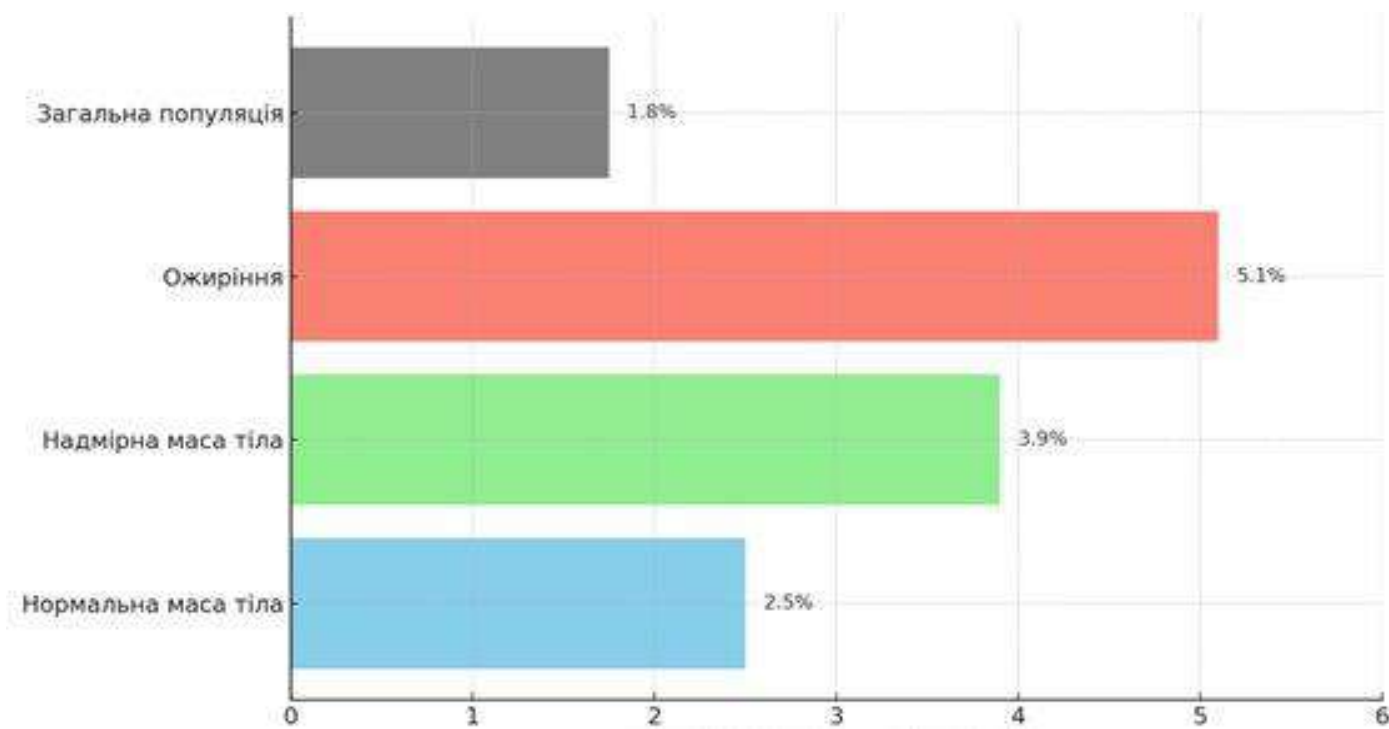


Рис. 3.3 - Частота виявлення коморбідної подагри серед хворих на артеріальну гіпертензію в залежності від маси тіла

Дослідження надало можливість вивести гендерний розподіл поширеності гіперурикемії серед хворих на артеріальну гіпертензію:

- частота виявлення гіперурикемії у чоловіків становить 6,8 %
- для жінок частота виявлення гіперурикемії у межах 2,1 %

Дані показники свідчать про перевищення у 3,2 рази показників у чоловіків відповідно до жінок ($p < 0,05$). Спостерігається кореляційний зв'язок з всесвітніми дослідженнями, які підтверджують, що у загальній популяції співвідношення поширеності гіперурикемії між чоловіками та жінками коливається в межах 3,5–4,0 (Рис.3.4)

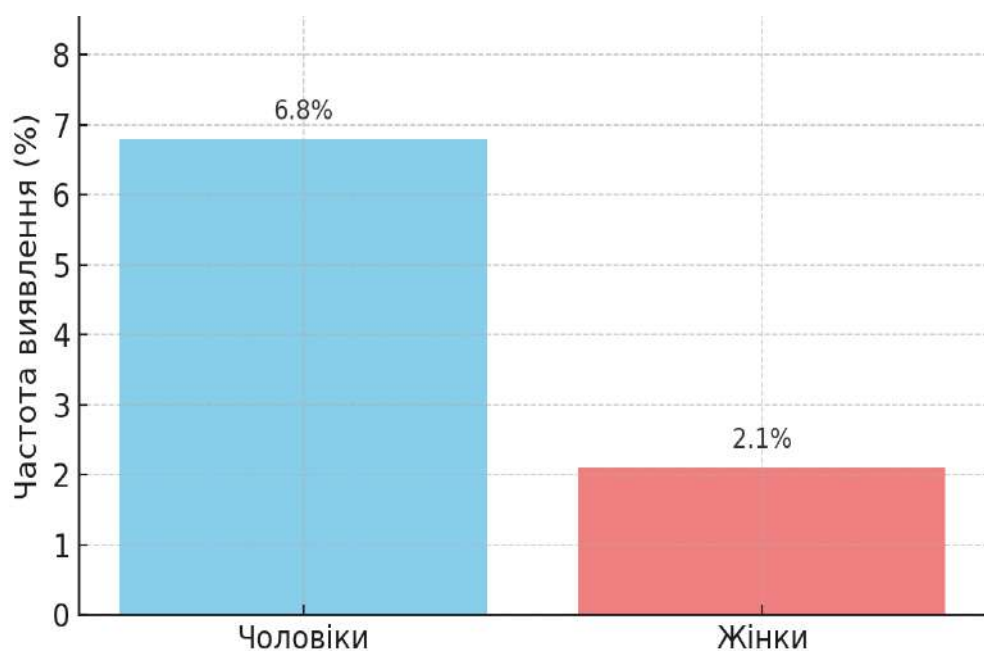


Рис. 3.4 - Гендерний розподіл поширеності гіперурикемії серед хворих на артеріальну гіпертензію

Розвиток подагри може відбуватися в будь-якому віці, проте значно частіше її діагностують після 65 років. Щодо гендерного розподілу показників підвищеної сечової кислоти, існує певне пояснення для пацієнтів чоловічої статі з діагностованою подагрою, що є клінічним вираженням хронічної

гіперурикемії. Вивчення когорти показало, що подагра частіше діагностується у чоловіків з надлишковою вагою/ожирінням та гіпертонією. Серед ключових чинників слід відзначити зниження швидкості клубочкової фільтрації, що призводить до порушення виведення сечової кислоти, частіше застосування діуретиків та ацетилсаліцилової кислоти у низьких дозах, а також збільшення поширеності остеоартрозу. Як для чоловіків, так і для жінок, гормональний фактор відіграє важливу роль: естрогени сприяють виведенню сечової кислоти через нирки, що пояснює нижчі показники сечової кислоти у жінок репродуктивного періоду. Однак слід пам'ятати, що після менопаузи цей захисний ефект втрачається, і частота подагри серед жінок поступово збільшується.

3.7. Особливості перебігу артеріальної гіпертензії у хворих із гіперурикемією за даними добового моніторингу АТ

Згідно з результатами добового моніторингу артеріального тиску, перебіг артеріальної гіпертензії у хворих із супутньою гіперурикемією має характерні відмінності порівняно з пацієнтами без гіперурикемії. Зокрема, у групі з гіперурикемією домінує артеріальна гіпертензія II–III ступеня, що зафіксована у 54,0 % обстежених. Для даних пацієнтів типовим є значуще підвищення систолічного артеріального тиску в нічний період ($p < 0,05$), що свідчить про порушення добового ритму АТ. Також виявлено підвищену варіабельність САТ у денний час ($p < 0,05$), що, у поєднанні з зростанням тривалості "навантаження тиском" упродовж доби ($p < 0,05$), свідчить про більш виражене та нестабільне підвищення артеріального тиску у цієї групи хворих. Важливою особливістю є монотонний тип добового профілю АТ та неадекватне зниження систолічного та діастолічного тиску у нічний час, що відповідає типу "non-dipper". Це свідчить про втрату добового ритму регуляції АТ і асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком. Окрім того, у значної частки хворих із гіперурикемією відзначалася тахікардія, що є додатковим предиктором несприятливого перебігу захворювання.

Таким чином, гіперурикемія при гіпертонічній хворобі асоціюється з важчим клінічним перебігом, гіршими показниками добового моніторингу АТ та порушенням циркадного ритму, що потребує посиленого моніторингу та детальної корекції гіпертензії в таких пацієнтів.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ ДАНИХ

Отримані результати перегукуються з численними дослідженнями, які акцентують на важливості ролі рівня сечової кислоти у патогенезі гіпертонічної хвороби та її зв'язок з ожирінням. Безліч літературних джерел висвітлюють дане питання, адже захворюваність на підвищений рівень сечової кислоти та артеріальну гіпертензію в останні роки зростає: 5,46%-19,30% та 23,2% відповідно [117].

Вихідні результати свідчать про істотне підвищення вмісту сечової кислоти у крові хворих на гіпертонічну хворобу на 27,5–35,8% ($p < 0,05$) при даних кореляційного аналізу $r = 0,39$ та $r = 0,28$; $p \leq 0,0001$ що характерно позитивному взаємозв'язку між рівнем сечової кислоти та показниками систолічного і діастолічного артеріального тиску. Ці здобутки гармонують зі світовими даними численних наукових розвідок, що засвідчують взаємозв'язок між гіперурикемією та збільшеним артеріальним тиском. Для прикладу, нігерійське дослідження продемонструвало вагомий позитивний кореляційний взаємозв'язок між рівнем сечової кислоти та систолічним артеріальним тиском ($r = 0,192$; $p < 0,001$), а також діастолічним артеріальним тиском ($r = 0,216$; $p < 0,001$) серед пацієнтів з гіпертонією [118].

Інституційне поперечне дослідження було проведено серед 248 пацієнтів з гіпертонічною хворобою, що відвідували Комплексну спеціалізовану лікарню Університету Гондара в період з січня 2020 року по лютий 2021 року. З-поміж 140 хворих (56,5%) були жінками. Соціально-демографічні та клінічні дані було зібрано шляхом аналізу медичної документації. Двофакторна та багатфакторна бінарна логістична регресія застосовувалися для виявлення факторів, пов'язаних з гіперурикемією. Для оцінки інтенсивності зв'язку обчислювалися відношення шансів і 95 % ДІ, при цьому Р-значення $< 0,05$ для багатовимірної змінної вважалось статистично значущим. Середній вік пацієнтів склав $57,9 \pm$

10,5 років. Сукупна розповсюдженість гіперурикемії досягла 42,3%; серед чоловіків цей показник становив 36,1%, а серед жінок – 47,1%. Виявлено, що збільшена окружність талії, високий індекс маси тіла, дисліпідемія, підвищений рівень глюкози, загальних тригліцеридів та холестерину мали статистично значущий зв'язок з гіперурикемією.

У власному дослідженні було виявлено підвищений рівень сечової кислоти у 10,9% пацієнтів із нормальною вагою, у 34,8% із надмірною вагою та у 54,1% з ожирінням. При обчисленні коефіцієнту шансів, були отримані дані про те, що ймовірність виникнення гіперурикемії у пацієнтів із надмірною вагою була більшою в 3,19 рази (95% ДІ: 1,22–3,70; $p < 0,05$), а у пацієнтів з ожирінням - в 4,96 рази (95% ДІ: 2,50–9,47; $p < 0,05$) у порівнянні з особами із нормальною вагою. Для порівняння, китайське дослідження продемонструвало лінійний зв'язок між ІМТ та рівнями сечової кислоти, де кожне збільшення ІМТ на 1 кг/м² було пов'язане зі зростанням ризику гіперурикемії. Збільшення рівня СК на 100 мкмоль/л було асоційоване з підвищенням ризику розвитку гіпертензії на 19%. Гіпертензію визначали як систолічний артеріальний тиск/діастолічний артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт.ст., або як попередньо діагностовану гіпертензію, яка наразі отримувала антигіпертензивне лікування серед 9587 учасників. З них у 5692 була діагностована артеріальна гіпертензія, а 3895 не мали гіпертензії. Як у чоловіків, так і у жінок спостерігалася схожа картина розподілу концентрацій СК: 259,00 мкмоль/л у жінок та 339,00 мкмоль/л у чоловіків[120]. У даному китайському дослідженні брали участь 31 395 дорослих (47,0% жінок), які на початку не мали артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань або раку. Усі вони проходили щонайменше одне щорічне обстеження в період з 2009 по 2016 рік. Щоб визначити співвідношення ризиків та 95% довірчі інтервали, було застосовано регресійні моделі Кокса. У середньому за 2,9 роки спостережень гіперурикемія показала значущий зв'язок з підвищеним ризиком гіпертензії (співвідношення шансів 1,15, 95% довірчий інтервал 1,07-1,24 для загальної вибірки; співвідношення шансів 1,12, 95% довірчий інтервал 1,03-1,22 для

чоловіків; та співвідношення шансів 1,23, 95% довірчий інтервал 1,02-1,48 для жінок) після корекції на можливі фактори впливу. Додаткове врахування індексу маси тіла послабило цей зв'язок (OR1,09, 95% ДІ 1,08-1,10 для всіх учасників; OR1,07; 95% ДІ 0,98-1,16 для чоловіків; OR1,18; 95% ДІ 0,96-1,44 для жінок). Аналіз показав, що ІМТ опосередковує зв'язок між гіперурикемією та гіпертензією (непрямий ефект: OR1,09, 95% ДІ 1,08-1,10; прямий ефект: OR1,08, 95% ДІ 1,02-1,15). Відсоток опосередкованого ефекту становив 53,2% (95% ДІ 37,9-84,5). Протягом середнього періоду спостереження 2,9 року (сукупна кількість людино-років: 100 580) артеріальна гіпертензія розвинулася у 5 023 (16,0%) учасників, з яких 3 729 (22,4%) були чоловіками, а 1 294 (8,8%) – жінками. Середній рівень СК був суттєво вищим у чоловіків ($6,22 \pm 1,24$ мг/дл), ніж у жінок ($4,42 \pm 0,95$ мг/дл) ($P < 0,001$). Ті, хто страждав на гіперурикемію, мали вищий ІМТ, вік, систолічний та діастолічний артеріальний тиск у порівнянні з особами без гіперурикемії (всі показники були статистично значущими, $P < 0,05$). Зроблено висновок, що гіперурикемія асоційована з підвищеним ризиком артеріальної гіпертензії в обох статевих групах, а ІМТ виступає посередником у взаємозв'язку між гіперурикемією та виникненням артеріальної гіпертензії [121]. Необхідно враховувати взаємозв'язок між надмірною вагою та гіперурикемією, використовуючи метод неоднорідності. Результати показали суттєвий причинний зв'язок між ІМТ та СК (відношення шансів = 1,206, 95% довірчий інтервал 1,114-1,305, $p < 0,001$). В інших ситуаціях причинний вплив ГУ на ІМТ виявився статистично незначним (відношення ризиків = 0,995, 95% довірчий інтервал 0,961-1,030, $p > 0,1$). У тесті на неоднорідність значення було менше 0,05, що свідчить про виражену неоднорідність між інструментальними змінними. Таким чином, було підтверджено наявність стійкого причинно-наслідкового зв'язку між ІМТ та ГУ ($p < 0,05$) [122].

Низький поріг показників артеріального тиску ($\geq 130/80$ мм рт.ст.) для діагностування гіпертензії був представлений у ряді настанов щодо гіпертонічної хвороби. У дослідженні, проведеному в Грінвічі, здійснювалась

оцінка взаємозв'язку між гіперурикемією та уже наявною гіпертензією, досліджуючи граничні значення сечової кислоти у сироватці крові, застосовуючи як загальноприйняті, так і новітні критерії в значній когорті осіб. До цього обсерваційного когортного дослідження було залучено 26 973 учасники з Тайванського біобанку, спостереження за якими тривало в середньому 4 роки. Стосовно традиційної дефініції (140/90 мм рт.ст.), гіперурикемія (співвідношення шансів – 1,297), третій квартиль СК (OR, 1,211), четвертий квартиль СК (OR, 1,495) та високий показник СК (OR, 1,127) показали статистично значимий зв'язок з виникненням гіпертензії у чоловіків, а гіперурикемія (OR 1,198), четвертий квартиль (OR 1,359) продемонстрували значущий зв'язок з розвитком гіпертонії у жінок. Взаємозалежність між гіперурикемією та статтю, а також ризиком розвитку артеріальної гіпертензії була значущою як при використанні усталених (140/90, $p < 0,001$), так і нових (130/80, $p = 0,001$) критеріїв [123]

Зв'язок між гіперурикемією, її впливом на розвиток та складним управлінням артеріальною гіпертензією знаходить підтвердження в результатах мета-аналізу. Виявлено U-подібну залежність між показником сечової кислоти та ризиком смертності від будь-яких причин серед пацієнтів з гіпертензією. У дослідженні, яке об'єднало дані 17 різних досліджень, в яких взяли участь близько 79 000 пацієнтів, було продемонстровано, що підвищений рівень СК супроводжується збільшенням ризику появи передгіпертензії (значення тиску 120-139/80-89 мм рт.ст.). Зростання ризику складало 12% на кожен 1 мг/дл збільшення концентрації сечової кислоти.

Епідеміологічне дослідження, що проводилося у 2021 році, показало наступне: серед загальної кількості 33 785 пацієнтів, що страждають на артеріальну гіпертензію, поширеність гіперурикемії становила 38,7%. При цьому показники були різними для різних статей: серед чоловіків - 35,1%, серед жінок - 45,2%. Також було виявлено, що ймовірність розвитку гіпертензії збільшується на 13% при кожному зростанні рівня СК на 59,5 мкмоль/л [124].

У описовому ретроспективному дослідженні, де застосовували послідовну вибірку та враховували критерії включення й виключення для аналізу отриманих даних, було використано тести на асиметрію та куртозис, а також тест хі-квадрат, з рівнем значущості $p < 0,05$. У результаті було встановлено, що серед досліджуваних 42 особи, тобто 67,7% від загальної кількості, мали діагностовану гіперурикемію та гіпертензію. Виявлено статистично значущий взаємозв'язок між частотою гіперурикемії та частотою гіпертензії, з рівнем вірогідності $p = 0,003$ ($p < 0,05$). Відношення шансів, що розраховане в межах цього дослідження, склало 8,17, що свідчить про те, що у пацієнтів з гіперурикемією ризик розвитку гіпертензії був у 8,17 разів вищий порівняно з пацієнтами, які не мали гіперурикемії [125]. У перехресному дослідженні було включено 14 218 пацієнтів з артеріальною гіпертензією, з них 6 713 (47,2%) чоловіків, середній вік яких становив 63,8 (9,36) року. Поширеність гіперурикемії склала близько 44,4% (6 319 випадків). Результати демонструють лінійний позитивний кореляційний зв'язок між СК та гіперурикемією. Встановлено наявність як прямого, так і опосередкованого взаємозв'язку між СК та гіперурикемією [оцінка (95% ДІ): $= 0,063$ (0,048, 0,070), $= 0,005$ (0,003, 0,001)]. Згідно з аналізом причинно-наслідкових зв'язків, проведеним у вищезгаданому дослідженні, серед випадків гіперурикемії, зумовленої СК, індекс маси тіла виступає медіатором у 7,1% випадків [126].

Одне з досліджень виявило, що хворі на подагру, які на момент включення в дослідження мали підвищення відносного ризику розвитку загальної та кардіоваскулярної смертності у 1,28 та 1,38 раза відповідно, порівняно з особами без подагри [127, 128]. Ризик виникнення подагри зростає пропорційно до підвищення рівня МУН. Згідно з дослідженням старіння в Бостоні, в якому брали участь понад 2 тис. учасників, протягом 5 років ризик розвитку подагри підвищувався на 22% у пацієнтів з рівнем МУН 9 мг/дл на фоні артеріальної гіпертензії. Відтак, кумулятивний показник захворюваності на подагру за 5 років становив 30,5% при показниках МУН $>10,0$ мг/дл (>600

мкмоль/л) проти 0,6% для діапазону 6,0–6,9 мг/дл (360–414 мкмоль/л) та 0,5% — для значень <6,0 мг/дл (<360 мкмоль/л) [129, 130].

Варто звернути увагу на результати систематичного огляду проспективних когортних досліджень, здійснених А. Shiozawa та співавторами. Огляд виявив, що показник захворюваності на подагру на 1000 людино-років у популяційних дослідженнях варіювався від 0,8 (МУН ≤ 6 мг/дл) до 70,2 випадків (МУН ≥ 10 мг/дл). Даний систематичний огляд також підтверджує, що підвищені показники асоційовані з збільшенням ризику загострень подагри та рецидивів захворювання при наявній артеріальній гіпертензії [131].

Ще для одного гендерного обстеження включили 38 хворих на первинну подагру, серед них 14 жінок (середній вік — $64,1 \pm 9,91$ року) — 1-ша група та 24 чоловіки (середній вік — $56,3 \pm 11,86$ року) — 2-га група, які були госпіталізовані у перше ревматологічне відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва. При оцінці віку дебюту захворювання встановили, що початок подагричного артриту в чоловіків припадав на вік $46,0 \pm 11,51$ року, тоді як у жінок подагру діагностували у віці $57,6 \pm 10,91$ року. При аналізі особливостей перебігу захворювання відзначили, що серед обстежених жінок лише 7 (50%) хворих мали в анамнезі класичний подагричний напад із розвитком гострого артриту [132].

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, ефективне лікування та контроль артеріального тиску здатні суттєво зменшити ризик ускладнень та смертності. Підкреслюється, що розширення охоплення лікуванням до 50% може запобігти 76 мільйонам смертей до 2050 року [133].

Магістерська праця мала на меті виявити динаміку ІМТ, а також взаємозв'язок між частотою та вираженістю підвищеного вмісту сечової кислоти у пацієнтів з гіпертонічною хворобою, зосереджуючись на їхньому взаємодії у контексті прогресування захворювання. Результати показали, що гіперурикемія є важливим предиктором супутніх захворювань, ускладнень та випадків смерті серед пацієнтів із гіпертонією. Частота підвищеного рівня сечової кислоти, згідно з результатами дослідження, зростала пропорційно до

збільшення ІМТ: у пацієнтів з ожирінням вона була в п'ять разів вищою порівняно з тими, хто мав нормальну масу тіла. Отже, ожиріння також може бути визначене як фактор ризику, що сприяє порушенням метаболізму пуринів, а саме – надмірному накопиченню сечової кислоти.

Наведені відомості отримані в результаті умовного поділу пацієнтів, які відповідали вимогам включення, дотримуючись стандартизованих умов вимірювання показників та загальноприйнятих подальших класифікацій. Розрахунок кореляційних зв'язків виявив вірогідні позитивні кореляції між концентрацією сечової кислоти та артеріальним тиском (систолическим та діастолічним), показники якого зростають у пацієнтів конкретно у групі з ожирінням. Зафіксовано суттєвий взаємозв'язок впливу підвищеного рівня сечової кислоти та збільшеною масою тіла, а також ожирінням у пацієнтів з гіпертонічною хворобою.

Гіперурикемія постала вельми серйозною проблемою для суспільного здоров'я, особливо для осіб, які стикаються з гіперурикемією у поєднанні з ожирінням. Для оцінювання ожиріння на практиці, у багатьох епідеміологічних дослідженнях широко застосовують загальний показник ІМТ. Цей індекс систематично дає змогу кількісно оцінити ожиріння, забезпечуючи також легкість у доступі до інформації, оскільки демонструє значну кореляцію з показниками жирової маси тіла, що вимірюються більш безпосередньо. За умови своєчасного виявлення гіперурикемія піддається лікуванню. Найбільш розповсюдженими медикаментами для терапії гіперурикемії є урикозостатичні засоби (такі як алопуринол, оксипуринол, фебуксостат) та урикозуричні засоби (наприклад, пробенецид, бензбромарон). Водночас алопуринол пов'язаний з низкою побічних ефектів, наприклад, розладами або пошкодженнями функцій печінки та нирок, що у фінальному підсумку позначається на виведенні та синтезі сечової кислоти. Алопуринол є препаратом, що часто призначається для людей, які мають зайву вагу. Особливо це стає суттєвим у випадках, коли ліки потрібно використовувати протягом тривалого періоду. Наведені ліки не лікують першопричину гіперурикемії, хоча вони здатні послабити негативні

прояви, що виникають через надмірний рівень сечової кислоти. Після завершення прийому медикаментів рівень сечової кислоти знову підвищується у людей з ожирінням. Для того, щоб попередити гіперурикемію у пацієнтів з надмірною вагою, необхідно вивчення самого ожиріння та його впливу на появу цього стану.

Найбільш поширеними причинами летальних випадків серед пацієнтів з гіпертонією є захворювання серця, інсульти та ниркова недостатність, подібно до того, як вони є ключовими факторами смертності при САТ. САТ асоціюється з захворюваннями серця, інсультами, цукровим діабетом та нирковою недостатністю, і графік залежності між САТ та смертністю має схожий вигляд.

ВИСНОВКИ

1. Частота виявлення гіперурикемії серед пацієнтів, хворих на артеріальну гіпертензію із нормальною масою тіла склала 10,9 %, у осіб з надлишковою масою тіла – 34,8 %, у осіб з ожирінням – 54,1 % проти у здорових осіб популяції 4-6 %. Із зростанням маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію істотно зростає частота гіперурикемії ($OR = 4,96$ [ДІ 95% 2,50-9,47]) ($p < 0,05$).
2. У хворих на артеріальну гіпертензію жителів Чернівецької області середній вміст сечової кислоти у крові істотно перевищував показники у ПЗО у межах 27,5-35,8 % ($p < 0,05$) і залежав від ступеня підвищення САТ ($r = 0,39$; $p \leq 0,0001$). Зі зростанням ступеня АГ концентрація в крові сечової кислоти зростала ($p < 0,05$).
3. Частота виявлення гіперурикемії у чоловіків (6,8 %), хворих на АГ, перевищила частоту гіперурикемії у жінок (2,1 %) у 3,2 рази ($p < 0,05$), у осіб без АГ в популяції співвідношення чоловіків до жінок становить 3,5-4,0 рази.
4. Частота виявлення коморбідної подагри у хворих на артеріальну гіпертензію із нормальною масою тіла склала 2,5 %, у осіб з надлишковою масою тіла – 3,9 %, у осіб з ожирінням – 5,1 % проти показника у популяції 1,5-2,0 %. У хворих на артеріальну гіпертензію із нормальною масою тіла частота подагри перевищує показник у осіб, хворих на ГХ з коморбідним ожирінням у 2,0 рази ($OR = 2,0$ [ДІ 95% 1,27-5,35]) ($p < 0,05$).
5. У хворих на ГХ із гіперурикемією встановлено взаємозв'язок між підвищеним вмістом в крові сечової кислоти в крові та вмістом в крові загального холестеролу ($r = 0,45$; $p < 0,05$), ХС ЛПНЩ ($r = 0,49$; $p < 0,05$), постпрандіальної глікемії ($r = 0,32$; $p < 0,05$).
6. Для перебігу ГХ за умов супровідної гіперурикемії у порівнянні з її перебігом без ГУ, за даними добового моніторування АТ, характерне переважання артеріальної гіпертензії II-III ступеня (54,0 %), переважне зростання САТ уночі ($p < 0,05$), підвищена варіабельність САТ удень ($p < 0,05$) із

збільшенням тривалості „навантаження тиском” упродовж доби ($p < 0,05$), монотонний тип кривої та неадекватне зниження систолічного та діастолічного АТ у нічний період (переважає тип ”non-dipper”), тахікардія.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Скринінг показника сечової кислоти в крові, отриманої з сироватки, у хворих на артеріальну гіпертензію, які мають надмірну вагу тіла або ожиріння.
2. Визначення концентрації сечової кислоти в крові має бути включено до стандартного переліку біохімічних аналізів під час діагностики та подальшого ведення пацієнтів з гіпертонічною хворобою.
3. Розподіл пацієнтів за рівнем ризику гіперурикемії:
 - Згідно з результатами дослідження, необхідно звернути особливу увагу на пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням, оскільки у них значно підвищується ризик розвитку гіпертонії (OR=4.96 у порівнянні з особами з нормальним ІМТ).
 - Рекомендується впровадження підгруп для оцінки ризиків серед пацієнтів з артеріальною гіпертензією в анамнезі, що дозволить здійснювати ефективний моніторинг та лікування.
4. Здоровий спосіб життя для профілактики гіперурикемії у пацієнтів з артеріальною гіпертензією:
 - Втрата ваги на 5-10% від загальної маси тіла суттєво сприятиме зниженню показників сечової кислоти та артеріального тиску.
 - Рекомендується дотримуватися дієти, збагаченої овочами, фруктами та злаковими, а також обмежувати споживання червоного м'яса, солодких напоїв та алкоголю (зокрема пива).
 - Регулярне виконання фізичних вправ відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів (ESC) та Європейського товариства з гіпертензії (ESH) для ведення артеріальної гіпертензії, 2018.
5. Медикаментозне лікування:
 - Лікарське втручання (гіпоурикемічні препарати) може бути розглянуто при діагностуванні гіперурикемії у пацієнтів, у яких спостерігається стійке підвищення рівнів сечової кислоти, особливо за наявності симптомів або інших ознак подагри.

- Необхідно оцінювати вплив антигіпертензивних препаратів на рівень сечової кислоти (наприклад, тiazидні діуретики можуть спричиняти гіперурикемію) та за потреби проводити корекцію медикаментозної терапії

6. Забезпечити просвітницьку діяльність для пацієнтів:

- Поінформувати пацієнтів про взаємозв'язок між масою тіла (надлишковою та ожирінням), сечовою кислотою та кров'яним тиском.
- Стимулювати ведення здорового способу життя, змін у харчуванні (з порадами дієтолога), дотримання профілактичних заходів серцево-судинних захворювань.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Stanaway J Detal. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Stu. *Lancet* 392, 1923–1994 (2018). [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
2. GBD 2017 Causes of Death Collaborators, G. A. et al. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* (London, England) 392, (2018). 1736–1788 [\[DOI\]](#) [\[PMC free article\]](#) [\[PubMed\]](#) [\[Google Scholar\]](#)
3. Hengel FE, Sommer C, Wenzel U. Arterielle Hypertonie – Eine Übersicht für den ärztlichen Alltag [Arterial Hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2022 Apr;147(7):414-428. German. doi: 10.1055/a-1577-8663. Epub 2022 Mar 28. PMID: 35345049.
4. Padmanabhan S, Newton-Cheh C, Dominiczak AF. Genetic basis of blood pressure and hypertension. *Trends Genet.* 2012 Aug;28(8):397-408. doi: 10.1016/j.tig.2012.04.001. Epub 2012 May 21. PMID: 22622230.
5. Tang W.H.W., Kitai T. and Hazen S.L. : "Gut microbiota in cardiovascular health and disease". *Circ Res.* 2017; 120: 1183.,
6. Mills, K. T., Stefanescu, A., & He, J. The global epidemiology of hypertension. *Nature Reviews. Nephrology*, 16(4), 2020, 223. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
7. Rossi GP, Bernini G, Caliumi C, et al.; PAPY Study Investigators. A prospective study of the prevalence of primary aldosteronism in 1,125 hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:2293–2300. doi: 10.1016/j.jacc.2006.07.059.;
8. 13 Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med.* 1987;147:1289–1293.;

9. Yorgun H, Kabakçı G, Canpolat U, Aytemir K, Fatihoğlu G, Karakulak UN, Kaya EB, Şahiner L, Tokgözoğlu L, Oto A. Frequency and predictors of renal artery stenosis in hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Angiology*. 2013;64:385–390. doi: 10.1177/0003319712451900.;
10. Leoncini G, Viazzi F, Rosei EA, Ambrosioni E, Costa FV, Leonetti G, Pessina AC, Trimarco B, Volpe M, Deferrari G, Pontremoli R. Chronic kidney disease in hypertension under specialist care: the I-DEMAND study. *J Hypertens*. 2010;28:156–162. doi: 10.1097/HJH.0b013e328332038c.
11. Sinclair AM, Isles CG, Brown I, Cameron H, Murray GD, Robertson JW. Secondary hypertension in a blood pressure clinic. *Arch Intern Med*. 1987 Jul;147(7):1289-93. PMID: 3606286.
12. Coleman TG, Granger HJ and Guyton AC. Wholebody circulatory auto regulation and hypertension. *Circ Res*. 1971;28:Suppl 2:76–87
13. Fagard Rand Staessen J. Relation of cardiac output at rest and during exercise to age in essential hypertension. *Am J Cardiol*. 1991;67:585–9.
14. Persu A. and De Plaen J.-F. : "Recent insights in the development of organ damage caused by hypertension". *Acta Cardiol* 2004; 59: 369.
15. Allen N.B., Siddique J., Wilkins J.T. et al. : "Blood pressure trajectories in early adulthood and subclinical atherosclerosis in middle age". *JAMA* 2014; 311: 490.
16. Gorostidi M, Gijón-Conde T, de la Sierra A, Rodilla E, Rubio E, Vinyoles E, Oliveras A, Santamaría R, Segura J, Molinero A, Pérez-Manchón D, Abad M, Abellán J, Armario P, Banegas JR, Camafort M, Catalina C, Coca A, Divisón JA, Domenech M, Martell N, Martín-Rioboó E, Morales-Olivas F, Pallarés V, Pérez de Isla L, Prieto MA, Redón J, Ruilope LM, García-Donaire JA. Guía práctica sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial en España, 2022. Sociedad Española de Hipertensión - Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) [2022 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the Spanish Society of Hypertension]. *Hipertens Riesgo Vasc*. 2022 Oct-Dec;39(4):174-194. Spanish. doi: 10.1016/j.hipert.2022.09.002. Epub 2022 Sep 22. PMID: 36153303.

17. Frohlich ED, Dustan HP, Bumpus FM. Irvine H. Page: 1901-1991. The celebration of a leader. *Hypertension*. 1991;18:443–445.
18. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, Haus E, Manfredini R, Mojón A, Moyá A, Piñeiro L, Ríos MT, Otero A, Balan H, Fernández JR. *Clin Investig Arterioscler*. 2013 Apr-Jun;25(2):74-82. Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2013.03.002. Epub 2013 Apr 30. PMID: 23849214. 2013 ambulatory blood pressure monitoring recommendations for the diagnosis of adult hypertension, assessment of cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. *Chronobiol Int*. 2013 Apr;30(3):355-410. doi: 10.3109/07420528.2013.750490. PMID: 23517220.
19. Muntner P., Woodward M., Mann D.M. et al. : "Comparison of the Framingham Heart Study hypertension model with blood pressure alone in the prediction of risk of hypertension: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis". *Hypertension* 2010; 55: 1339.
20. Parikh N.I., Pencina M.J., Wang T.J. et al. : "A risk score for predicting near-term incidence of hypertension: the Framingham Heart Study". *Ann Intern Med* 2008; 148: 102.
21. Carson A.P., Howard G., Burke G.L. et al. : "Ethnic differences in hypertension incidence among middle-aged and older adults: the multi-ethnic study of atherosclerosis". *Hypertension* 2011; 57: 1101.,
22. Vasan R.S., Beiser A., Seshadri S. et al. : "Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: the Framingham Heart Study". *JAMA* 2002; 287: 1003.
23. Shihab H.M., Meoni L.A., Chu A.Y. et al. : "Body mass index and risk of incident hypertension over the life course: the Johns Hopkins Precursors Study". *Circulation* 2012; 126: 2983.
24. Stamler J, Stamler R, Neaton JD. Blood pressure, systolic and diastolic, and cardiovascular risks. US population data. *Arch. Intern. Med*. 1993, 153:598–615)
25. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Brancati FL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N. Engl. J. Med*. 1996, 334:13–18)

26. Whelton PK. The elusiveness of population-wide high blood pressure control. *Annu Rev Public Health*. 2015 Mar 18;36:109-30. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031914-122949. Epub 2015 Jan 16. PMID: 25594330.
27. Gu D, Chen J, Wu X, Duan X, Jones DW, et al. Prehypertension and risk of cardiovascular disease in Chinese adults. *J. Hypertens*. 2009, 27:721–29,
28. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, Reed JE, Kearney PM, Reynolds K, Chen J and He J. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134:441–50.
29. Feig, D. I., Kang, H., & Johnson, R. J. Uric Acid and Cardiovascular Risk. *The New England Journal of Medicine*, 2008, 359 (17), 1811. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0800885>
30. Yoo TW, Sung KC, Shin HS, et al. Relationship between serum uric acid concentration and insulin resistance and metabolic syndrome. *Circ J*. 2005;69(8):928–933. doi: 10.1253/circj.69.928]
31. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, acute and chronic kidney disease, hypertension, and cardiovascular disease: report of a scientific workshop organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018;7(6):851–865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009].
32. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, Kielstein JT, Lurbe E, Mancia G, Redon J, Stack AG, Tsioufis KP. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020 Oct;80:1-11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006. Epub 2020 Jul 29. PMID: 32739239..
33. Joosten L.A., Crisan T.O., Bjornstad P., Johnson R.J. Asymptomatic Hyperuricemia—A Silent Activator of the Innate Immune System. *Nat. Rev. Rheumatol*. 2020;16:75. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)],
34. López-Cruz R.I., Crocker D.E., Gaxiola-Robles R., Bernal J.A., Real-Valle R.A., Lugo-Lugo O., Zenteno-Savín T. Plasma Hypoxanthine-Guanine Phosphoribosyl Transferase Activity in Bottlenose Dolphins Contributes to Avoiding Accumulation

- of Non-Recyclable Purines. *Front. Physiol.* 2016;7:213. doi: 10.3389/fphys.2016.00213. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Maiuolo J, Oppedisano F, Gratteri S, Muscoli C, Mollace V. Regulation of uric acid metabolism and excretion. *Int J Cardiol.* 2016 Jun 15;213:8-14. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.08.109. Epub 2015 Aug 14. Erratum in: *Int J Cardiol.* 2023 Sep 15;387:131126. doi: 10.1016/j.ijcard.2023.131126. PMID: 26316329.
36. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci.* 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394. PMID: 34830282; PMCID: PMC8624633.
37. Li L., Zhang Y., Zeng C. Update on the Epidemiology, Genetics, and Therapeutic Options of Hyperuricemia. *Am. J. Transl. Res.* 2020;12:3167.
38. Kahn K, Serfozo P & Tipton PA Identification of the true product of the urate oxidase reaction. *Journal of the American Chemical Society* 119, 5435–5442 (1997). Joosten LAB, Crişan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Feb;16(2):75-86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3. Epub 2019 Dec 10. PMID: 31822862; PMCID: PMC7075706.
39. Major TJ, Dalbeth N, Stahle EA & Merriman TR An update on the genetics of hyperuricaemia and gout. *Nature reviews. Rheumatology* 14, 341–353, doi: 10.1038/s41584-018-0004-x (2018). 28–30
40. Quinones GA et al. *Am J Physiol.* Quinones GA, Natali A, Baldi S, Frascerra S, Sanna G, Ciociaro D, et al. Effect of insulin on uric acid excretion in humans. *The American journal of physiology.* 1995;268(1 Pt 1)1995 :E1–E5. doi: 10.1152/ajpendo.1995.268.1.E1. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Álvarez-Lario B., Macarrón-Vicente J. Uric Acid and Evolution. *Rheumatology.* 2010;49:2010–2015. doi: 10.1093/rheumatology/keq204. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Purine-rich foods, dairy and protein intake, and the risk of gout in men. *The New England journal of*

- medicine. 2004;350:1093–1103. doi: 10.1056/NEJMoa035700. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Choi JW, Ford ES, Gao X, Choi HK. Sugar-sweetened soft drinks, diet soft drinks, and serum uric acid level: The third national health and nutrition examination survey. *Arthritis and rheumatism*. 2007;59:109–116. doi: 10.1002/art.23245. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. JohnsonRJ, TittleS, CadeJR, RideoutBA, OliverWJ. Uric acid, evolution and primitive cultures. *Semin Nephrol*. 2005;25:3–8. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.002.
45. Nuki G, Simkin PA. A concise history of gout and hyperuricemia and their treatment. *Arthritis Res Ther*. 2006;8 Suppl 1(Suppl 1):S1. doi: 10.1186/ar1906. Epub 2006 Apr 12. PMID: 16820040; PMCID: PMC3226106.
46. KasperD, HauserS, LongoD, JamesonJL, LoscalzoJ. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGraw-Hill Education. 19th Edition 2015
47. SanchezBayleM, VazquezMartulM, EciJaPeiroJL, GarciaVaoC, Ramo Mancheño C. Renal handling of uric acid innormal children by mean sof the pyrazinamide and sulfinpyrazonetests. *Int J Pediatr Nephrol*. 1987;8(1):5–8.\
48. Rodríguez-IturbeB, JohnsonRJ, Sánchez-LozadaLG. Relationship between hyperuricemia, HSP70 and NLRP3 inflammasome in arterial hypertension. *Arch Cardiol Mex*. 2023;93(4):458-463. English. doi: 10.24875/ACM.22000174. PMID: 37972372.
49. StewartDJ, LangloisV, NooneD. Hyperuricemia and Hypertension: LinksandRisks. *Integr Blood Press Control*. 2019 Dec 24;12:43-62. doi: 10.2147/IBPC.S184685. PMID: 31920373; PMCID: PMC6935283
50. MartilloMA, NazzalL, CrittendenDB. The crystallization of monosodium urate. *Curr Rheumatol Rep*. 2014;16(2):400. doi: 10.1007/s11926-013-0400-9
51. SulimanMEetal. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD. *Am J Kidney Dis* 48, 761–771 (2006)

52. Neogi T & Mikuls TR To Treat or Not to Treat (to Target) in Gout. *Ann Intern Med* 166, 71–72, doi: 10.7326/M16-2401 (2017). [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
53. Johnson R, Jettam L. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*, doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009 (2018)
54. Grayson PC, Kim SY, LaValley M & Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 63, 102–110, doi: 10.1002/acr.20344 (2011). [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)] [[Ref list](#)]
55. Bardin T & Richette P. Definition of hyperuricemia and gouty conditions. *Current opinion in rheumatology* 26, 186–191, doi: 10.1097/BOR.000000000000028 (2014) 132
56. Kuwabara M, Kodama T, Ae R, Kanbay M, Andres-Hernando A, Borghi C, Hisatome I, Lanaspa MA. Update in uric acid, hypertension, and cardiovascular diseases. *Hypertens Res*. 2023 Jul;46(7):1714-1726. doi: 10.1038/s41440-023-01273-3. Epub 2023 Apr 18. PMID: 37072573. [10,11].
57. Bos M.J., Koudstaal P.J., Hofman A., Witteman J.C., Breteler M.M. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study. *Stroke*. 2006;37:1503–1507. doi: 10.1161/01.STR.0000221716.55088.d4. [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Krishnan E., Pandya B.J., Chung L., Dabbous O. Hyperuricemia and the Risk for Subclinical Coronary Atherosclerosis—Data from a Prospective Observational Cohort Study. *Arthritis Res. Ther.* 2011;13:R66. doi: 10.1186/ar3322. [[DOI](#)] [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Mahomed FA. On chronic Bright's disease, and its essential symptoms. *Lancet*. 1879;1:389–404

60. CannonPJ, StasonWB, DemartiniFE, SommersSC, LaraghJH. Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *N Engl J Med.* 1966;275(9):457–464. doi: 10.1056/NEJM196609012750902 ,
- 61..Kinsey D, Walther R, Sise H, Whitelaw G, Smithwick R. Incidence of hyperuricemia in 400 hypertensive subjects. *Circulation.* 1961;24:972–973.
- 62.Stevens G. Global health risks: mortality and burden of disease attributable to selected major risks. *Bull World Health Organ* 2009.
- 63.Alper, AB Jr, Chen, W, Yau, L, Srinivasan, SR, Berenson, GS, Hamm, LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension* 2005;45:34-38
- 64.Dyer, AR, Liu, K, Walsh, M, Kiefe, C, Jacobs, DR Jr, Bild, DE. Ten-year incidence of elevated blood pressure and its predictors: the CARDIA study. *J Hum Hypertens* 1999;13:13-21
- 65.Forman, JP, Choi, H, Curhan, GC. Plasma uric acid level and risk for incident hypertension among men. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:287-292
- 66.Hunt, SC, Stephenson, SH, Hopkins, PN, Williams, RR. Predictors of an increased risk of future hypertension in Utah: a screening analysis. *Hypertension* 1991;17:969-976
- 67.Imazu, M, Yamamoto, H, Toyofuku, M, et al. Hyperinsulinemia for the development of hypertension: data from the Hawaii-Los Angeles-Hiroshima Study. *Hypertens Res* 2001;24:531-536
- 68.Krishnan, E, Kwoh, CK, Schumacher, HR, Kuller, L. Hyperuricemia and incidence of hypertension among men without metabolic syndrome. *Hypertension* 2007;49:298-303
- 69.Masuo, K, Kawaguchi, H, Mikami, H, Ogihara, T, Tuck, ML. Serum uric acid and plasma norepinephrine concentrations predict subsequent weight gain and blood pressure elevation. *Hypertension* 2003;42:474-480
- 70.Mellen, PB, Bleyer, AJ, Erlinger, TP, et al. Serum uric acid predicts incident hypertension in a biethnic cohort: the Atherosclerosis Risk in Communities study. *Hypertension* 2006;48:1037-1042

71. Syamala S, Li J, Shankar A. Association between serum uric acid and prehypertension among US adults. *J Hypertens* 2007;25:1583-1589
72. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008 Oct 23;359(17):1811-21. doi: 10.1056/NEJMra0800885. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Jun 10;362(23):2235. PMID: 18946066; PMCID: PMC2684330.
73. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:1101–1106. doi: 10.1161/hy1101.092839.
74. Cristóbal-García M, García-Arroyo FE, Tapia E, Osorio H, Arellano-Buendía AS, Madero M, et al. Renal oxidative stress induced by long-term hyperuricemia alters mitochondrial function and maintains systemic hypertension. *Oxid Med Cell Longev*. 2015;2015:535686. .
75. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237-41.
76. Zhang H, Ma Y, Cao R, Wang G, Li S, Cao Y, et al. Soluble uric acid induces myocardial damage through activating the NLRP3 inflammasome. *J Cell Mol Med* 2020;24:8849-61
77. Rodriguez-Iturbe B, Romero F, Johnson RJ. Pathophysiological mechanisms of salt-dependent hypertension. *Am J Kidney Dis*. 2007;50:655–672. doi: 10.1053/j.ajkd.2007.05.025
78. Rodriguez-Iturbe B, Johnson RJ. The role of renal microvascular disease and interstitial inflammation in salt-sensitive hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:975–980. doi: 10.1038/hr.2010.148.
79. Mattson DL, James L, Berdan EA, Meister CJ. Immune suppression attenuates hypertension and renal disease in the Dahl salt-sensitive rat. *Hypertension*. 2006;48:149–156. doi: 10.1161/01.HYP.0000228320.23697.29.
80. 2727. Martinon F, Petrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440:237–241. doi: 10.1038/nature04516.)

81. Hughes J, Kim YG, Jefferson JA, Kang DH, Gordon KL, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38:1101–1106. doi: 10.1161/hy1101.092839
82. Mazzali M, Kanellis J, Han L, Feng L, Xia YY, Chen Q, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. *American journal of physiology*. 2002;282:F991–F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001. [–21).
83. Mazzali M, Hughes J, Kim YG, et al. Elevated uric acid increases blood pressure in the rat by a novel crystal-independent mechanism. *Hypertension*. 2001;38(5):1101–1106. doi: 10.1161/hy1101.092839 [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Mishima M, Hamada T, Maharani N, et al. Effects of uric acid on the NO production of HUVECs and its restoration by urate lowering agents. *Drug Res (Stuttg)*. 2016;66(5):270–274. doi: 10.1055/s-00023610 [[DOI](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Kanellis J, Watanabe S, Li JH, et al. Uric acid stimulates monocyte chemoattractant protein-1 production in vascular smooth muscle cells via mitogen-activated protein kinase and cyclooxygenase-2. *Hypertension*. 2003;41(6):1287–1293. doi: 10.1161/01.HYP.0000072820.07472.3B
86. Bray GA. Life insurance and overweight. *Obes Res*. 1995 Jan;3(1):97-9. doi: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00125.x. PMID: 7712365
87. Metropolitan Life Insurance Company. Body Weight and Longevity. *Stat Bull Met Life Ins*. 1922;3:3-4.
88. Seidell JC. Obesity, insulin resistance, and diabetes—a worldwide epidemic. *Br J Nutr*. 2000; 83: S5–S8.
89. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, Rosner B, Monson RR, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med*. 1990 Mar 29;322(13):882-9. doi: 10.1056/NEJM199003293221303. PMID: 2314422.,4,5,6,7
90. Bray GA. Life insurance and overweight. *Obes Res*. 1995 Jan;3(1):97-9. doi: 10.1002/j.1550-8528.1995.tb00125.x. PMID: 7712365.

91. ChobanianAV, BakrisGL, BlackHR, CushmanWC, GreenLA, IzzoJL, JonesDW, MatersonBJ, OparilS, WrightJT, RoccellaEJ, Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertension. 2003;
92. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983 May;67(5):968-77. doi: 10.1161/01.cir.67.5.968. PMID: 6219830.
93. Rhoads GG, Blackwelder WC, Stemmermann GN, Hayaski T, Kagan A: Coronary risk factors and autopsy findings in Japanese-American men. *Lab Invest* 1978, 38: 304.
94. HarshaDW, BrayGA. Weight loss and blood pressure control (Pro). *Hypertension*. 2008 Jun;51(6):1420-5; discussion 1425. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.094011. PMID: 18474829.
95. Ducimetiere P, Richard J, Cambien F VAGUE J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. *Am J Clin Nutr*. 1956 Jan-Feb;4(1):20-34. doi: 10.1093/ajcn/4.1.20. PMID: 13282851.,
96. Albrink MJ, Meigs JW. Interrelationship between skinfold thickness, serum lipids and blood sugar in normal men. *Am J Clin Nutr* 1964; 15:255–61.
97. World Health Organization. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: report of a WHO Consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999. Available at: http://whqlibdoc.who.int/hq/1999/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf. Accessed December 12, 2003. WHO [[Google Scholar](#)]
98. Lee MS, Wahlqvist ML, Yu HL, Pan WH. Hyperuricemia and metabolic syndrome in Taiwanese children. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 2:594–600. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Dublin LI. Report of the Joint Committee on Mortality of the Association of Life Insurance Medical Directors. New York: Actuarial Society of America, 1925

100. Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, Castelli WP. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1983; 67: 968–977.
101. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts R. Weight and blood pressure: finding sin hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978; 240: 1607–1609..
102. Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Susan E. Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med*. 1995; 333: 677–685.
103. Rabkin SW, Chen Y, Leiter L, Liu L, Reeder BA. Canadian Heart Health Surveys Research Group. Risk factor correlates of body mass index. *CMAJ*. 1997; 157: S26–S31.
104. 4. Brand FN, McGee DL, Kannel WB, Stokes J 3rd, Castelli WP. Hyperuricemia as a risk factor of coronary heart disease: The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1985;121:11-8.
105. Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: along term cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5):906-12. PMID: 15868629.
106. Freedman DS, Williamson DF, Gunter EW, Byers T. Relation of serum uric acid to mortality and ischemic heart disease. The NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Am J Epidemiol* 1995;141:637-44.
107. Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131:7-13.
108. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD. Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000;10:136-43.

109. AdamopoulosD, VlassopoulosC, SeitanidesB, ContoyiannisP, VassilopoulosP. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol* 1977;85:198-208..
110. Hakoda M, Masunari N, Yamada M, Fujiwara S, Suzuki G, Kodama K, Kasagi F. Serum uric acid concentration as a risk factor for cardiovascular mortality: a longterm cohort study of atomic bomb survivors. *J Rheumatol*. 2005 May;32(5):906-12. PMID: 15868629
111. Blauch MB, Koch FC A new method for the determination of uric acid in blood, with uricase. *J Biol Chem* 1939, 130:443
112. Ingebretsen OC, Borgen J, Farstad M Uric acid determinations: reversed-phase liquid chromatography with ultraviolet detection compared with kinetic and equilibrium adaptations of the uricase method. Specific method for determining uric acid in serum using high-performance liquid chromatography and gas chromatography–mass spectrometry. *J Chromatogr* (1982) 149:711]
113. Zhao, Yunsheng & Yang, Xiaoyan & Lu, Wei & Liao, Hong & Liao, Fei. Uricase based methods for determination of uric acid in serum. *Microchimica Acta*. 2009,164. 1-6. 10.1007/s00604-008-0044-z.
114. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015 May;50(3):117-128. doi: 10.1097/NT.0000000000000092. Epub 2015 Apr 7. PMID: 27340299; PMCID: PMC4890841.
115. Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. *Br J Radiol*. 2012 Jan;85(1009):1-10. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Reference list](#)]
116. Kirsi Pietiläinen Настанови на засадах доказової медицини. Створені DUODECIM Medical Publications, Ltd. Настанова 00499. Оцінка пацієнта з ожирінням: 2017-03-01
117. Liu C., Xu M.X., He Y.M., Zhao X., Du X.J., Yang X.J. Lipoprotein (a) is not significantly associated with type 2 diabetes mellitus: Cross-sectional study of 1604 cases and 7983 controls. *Acta Diabetol*. 2017;54:443–453. doi: 10.1007/s00592-017-0965-2

118. Emokpae AM, Abdu A. Serum uric acid levels among Nigerians with essential hypertension. *Niger J Physiol Sci.* 2013 Jun 30;28(1):41-4. PMID: 23955405..
119. Oman Philmon Daka, Tesfahun Bekele Jember, Kibur Hunie Tesfa, Hyperuricemia and associated factors among hypertensive patients attending an academic hospital of Ethiopia: A cross-sectional study, *Metabolism Open*, Volume 23, 2024, 100312, ISSN 25899368, <https://doi.org/10.1016/j.metop.2024.100312>.
120. He Y, Chen D, Xu JP, Jin J, Wang J, Geng C, He YM. Association between Serum Uric Acid and Hypertension in a Large Cross-Section Study in a Chinese Population. *J Cardiovasc Dev Dis.* 2022 Oct 10;9(10):346. doi: 10.3390/jcdd9100346. PMID: 36286298; PMCID: PMC9604751.
121. Wang C, Qin P, Liu Y, Wang L, Xu S, Chen H, Dai S, Zhao P, Hu F, Lou Y. Association between hyperuricemia and hypertension and the mediatory role of obesity: a large cohort study in China. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2023 Aug 21;69(8):e20220241. doi: 10.1590/1806-9282.20220241. PMID: 37610925; PMCID: PMC10443908.
122. Kailai Panlu, Zizun Zhou, Lin Huang, Lei Ge, Chengping Wen, Huiqing Lv. Associations between obesity and hyperuricemia combining mendelian randomization with network pharmacology. Volume 10, Issue 6, 30 March 2024, e27074
123. Liu YH, Su WY, Lin CY, Tsai CC, Su HM, Chen SC. Impact of Hyperuricemia on Incident Hypertension When Hypertension Definition Changes From 140/90 to 130/80 mmHg in a Large Taiwanese Population Follow-Up Study. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2025 Feb;27(2):e70013. doi: 10.1111/jch.70013. PMID: 39918714; PMCID: PMC11804767.
124. Huang, Y., Li, J., Sun, F. et al. U-shaped relationship between uric acid levels and all-cause mortality in patients with hypertension. *Sci Rep* 15, 97 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41598-024-83831-4>
125. Mahindisyah, M. G., Humairah, I., Tjempakasari, A., & Herawati, L. The Relationship between Hyperuricemia and Hypertension in Internal Medicine

- Policlinic Patients in RSUD Dr. Soetomo 2019-2021. *Formosa Journal of Science and Technology*, 2024, 3(1), 1–26. <https://doi.org/10.55927/fjst.v3i1.7654>
126. Zhou, W., Wang, T., Zhu, L. et al. Associations of body mass index and remnant cholesterol with hyperuricemia in patients with hypertension. *BMC Endocr Disord* 25, 73 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12902-025-01902-7>
127. Dalbeth N., Merriman T. Crystal ball gazing: new therapeutic targets for hyperuricaemia and gout. *Rheumatology*, 2009 48(3): 222–226.
128. В.Є. Кондратюк О.М. Тарасенко. Гіперурикемія та подагра: сучасний стан проблеми. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ. Український ревматологічний журнал № 3 (65) 2016
129. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. *Am. J. Med.*, 1987, 82(3): 421–426.
130. Lebid, V., KhaimenovaH., & Isheikina, G. Подагра і артеріальна гіпертензія: особливості терапії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії, 2020, 20(1), 100-105. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.20.1.100>
131. Shiozawa A., Szabo S.M., Bolzani A. et al. Serum uric acid and the risk of incident and recurrent gout: a systematic review. *J. Rheumatol.*, 2017, 44(3): 388–396.
132. Карасевська Т.А., Джус М.Б., Івашківський О.І., Курішко О.С., Потьомка Р.А., Кулик М.С. Особливості перебігу подагри в жінок: огляд літератури та власні спостереження. Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, Київ Український ревматологічний журнал 2015 №62 (4).
133. WHO Director-General's opening remarks at the launch of first WHO Global Hypertension Report 2023 – 19 September 2023 <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-launch-of-first-who-global-hypertension-report-2023---19-september-2023>

ДОДАТКИ

А. Додатки до РОЗДІЛУ 1. ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ, ГІПЕРУРИКЕМІЇ ТА ЇХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ З ІНДЕКСОМ МАСИ ТІЛА.ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

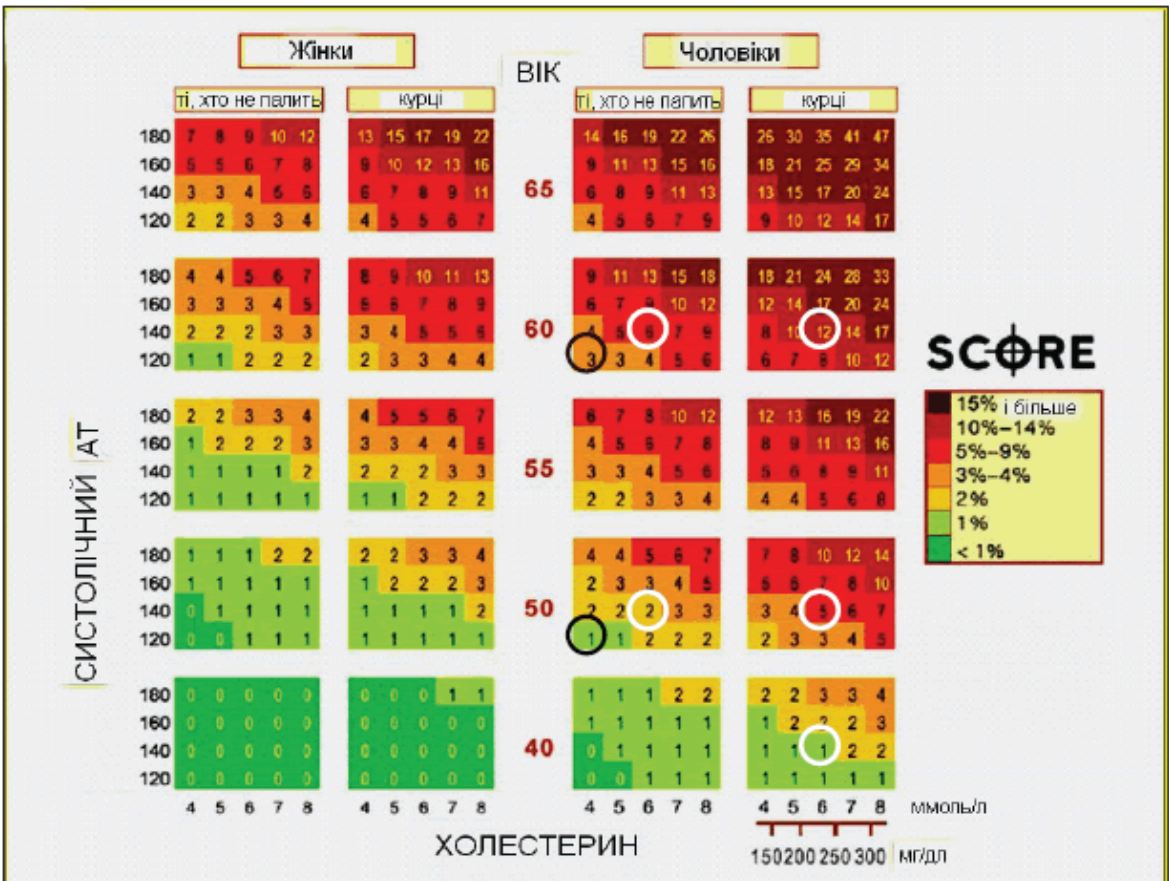
Рисунок А.1

Класифікація рівнів артеріального тиску для діагностики артеріальної гіпертензії

Категорія	Систолічний тиск		Діастолічний тиск
Оптимальний	< 120	i	< 80
Нормальний	120–129	i/або	80–84
Високий нормальний	130–139	i/або	85–89
Гіпертензія I ст.	140–159	i/або	90–99
Гіпертензія II ст.	160–179	i/або	100–109
Гіпертензія III ст.	≥ 180	i/або	≥ 110
Ізольована систолічна гіпертензія	> 140	i	< 90

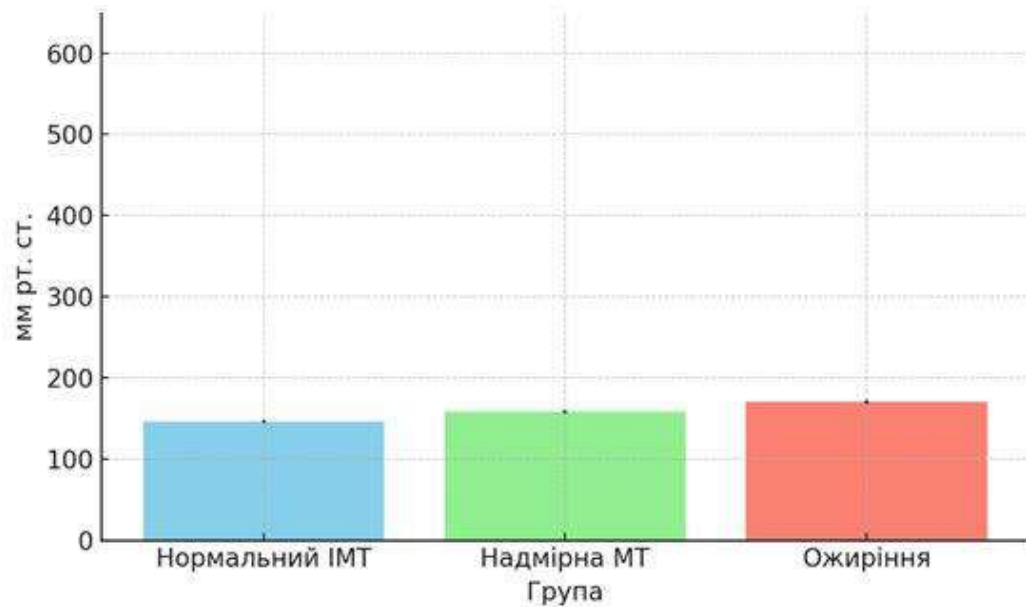
Рисунок А. 2

SCORE шкала для оцінки смертельного ризику від серцево-судинних захворювань протягом подальших 10 років



Б Додатки до РОЗДІЛУ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ*Рисунок Б.1*

Прогресивне збільшення середніх показників САТ у трьох порівнювальних групах залежно від індексу маси тіла

*Рисунок Б.2*

Середні показники ДАТ у групах із нормальною, надмірною масою тіла та ожирінням

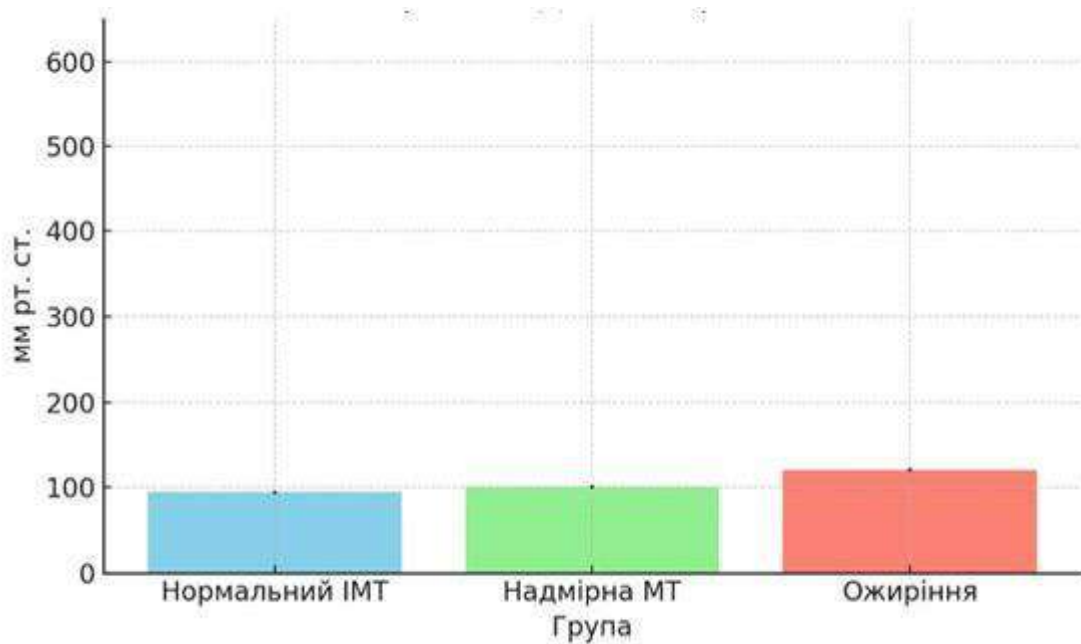


Рисунок Б.3

Зростання рівня сечової кислоти у груп пацієнтів з різними ІМТ та гіпертонічною хворобою

