

Многоликая мочевая кислота: от подагры к сердечно-сосудистым заболеваниям и метаболическим нарушениям

М.В. Богданова, О.А. Георгинова, А.О. Канина, Е.А. Макаров, Т.Н. Краснова

Кафедра внутренних болезней факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова

Для корреспонденции:
М.В. Богданова. 119234, Москва, Ломоносовский пр-т, д.27, корп. 10. bogdanova.mv@list.ru

Для цитирования:
Богданова М.В., Георгинова О.А., Канина А.О. и др. Многоликая мочевая кислота: от подагры к сердечно-сосудистым заболеваниям и метаболическим нарушениям. Клини фармакол тер 2024;33(4):21-30 [Bogdanova MV, Georginova OA, Kanina AO, et al. Uric acid: from gout to cardiovascular and metabolic diseases. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther 2024;33(4):21-30 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-4-21-30.

Долгое время гиперурикемия рассматривалась в качестве фактора риска развития подагрического артрита, а бессимптомное повышение мочевой кислоты — как биохимический феномен, не требующий коррекции. Но в последние годы стало ясно, что повышение сывороточной концентрации мочевой кислоты является клинически значимым маркером риска развития других состояний — артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, хронической болезни почек, а также может наблюдаться при ряде ревматических заболеваний — при остеоартрите, ревматоидном и псориатическом артрите. Вопреки распространенному мнению, что мочевая кислота является инертным метаболитом пуринового обмена, проведенные исследования показывают, что она обладает провоспалительными, прооксидантными и вазоконстрикторными свойствами, которые способствуют развитию и прогрессированию заболеваний сердечно-сосудистой системы, почек и обмена веществ. В статье приведены данные основных эпидемиологических исследований, рассмотрены патофизиологические механизмы развития коморбидных состояний при гиперурикемии и эффективность уратснижающей терапии.

Ключевые слова. *Подагра, гиперурикемия, артериальная гипертония, хроническая болезнь почек, сахарный диабет, остеоартрит, псориаз, ревматоидный артрит, псориатический артрит.*

Гиперурикемию (ГУ) традиционно обсуждают в контексте подагры — прогрессирующего метаболического заболевания, характеризующегося отложением кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах и мягких тканях из-за нарушения

потребления, синтеза или экскреции мочевой кислоты (МК). При этом хорошо известно, что частота развития подагры у пациентов с ГУ относительная низкая. Так, в исследовании Normative Aging Study [1] у 2046 мужчин, не страдавших подагрой, кумулятивный показатель заболеваемости за 5 лет даже при выраженном повышении сывороточного уровня МК (более 600 мкмоль/л) составил 30,5%, а при более низких значениях урикемии не достигал и 1% (0,6% при концентрации МК в диапазоне 360–414 мкмоль/л и 0,5% при значениях ниже 360 мкмоль/л).

Однако уже более 100 лет назад было высказано предположение, что повышенный уровень МК ассоциирован не только с подагрическим артритом, но и с заболеваниями почек, артериальной гипертонией (АГ) и сахарным диабетом (СД). Так, выдающийся отечественный клиницист Е.М. Тарев отмечал, что больные уратным дисметаболизмом и суставной подагрой часто погибают от хронической почечной недостаточности и сердечно-сосудистых катастроф, которые у них развиваются в более молодом возрасте, чем у лиц без нарушений обмена МК [2].

В настоящее время проведено значительное количество эпидемиологических исследований, показавших, что ГУ сочетается с множеством коморбидных состояний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП) и является независимым фактором риска преждевременной смерти [3].

Расшифровка молекулярных механизмов провоспалительного действия МК стала дополнительным подтверждением накоплен-

ных эпидемиологических данных. Так, исследования последнего десятилетия показали, что активировать воспаление способны не только кристаллы МУН (путем формирования криопириновой инфламмосы или другими, не связанными с инфламмосой путями), но и растворимая МК. В частности, МК может выступать с качестве прооксиданта, стимулируя НАДФН-оксидазу в гладкомышечных, эндотелиальных клетках, адипоцитах, гепатоцитах и др. Окислительный стресс, вызванный МК, изменяет окислительно-восстановительный статус клетки, что, с одной стороны, активирует сигнальные пути для транскрипции генов, а с другой стороны, приводит к образованию белка ASC (*apoptosis-associated speck-like protein containing CARD*) – важного компонента криопириновой инфламмосы, способствуя тем самым расщеплению проинтерлейкина (ИЛ)-1 β до активного секретируемого продукта. Кроме того, растворимая МК активирует ряд митогензависимых протеинкиназ, что приводит к активации факторов транскрипции, таких как NF- κ B и AP-1. Это стимулирует выработку ряда вазоконстрикторов, включая рецептор (про)ренина, эндотелин, тромбоксан, ангиотензин II, и ингибирует действие вазодилаторов (таких как оксид азота), увеличивает секрецию факторов роста (фактора роста тромбоцитов) и хемокинов (например, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, MCP-1) [4].

Гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания

Традиционно связь ГУ с сердечно-сосудистыми заболеваниями объясняли особенностями диеты, ожирением и инсулинорезистентностью. При этом считалось, что МК не участвует в развитии этих состояний. В ряде исследований даже была показана протективная антиоксидантная роль МК при сердечно-сосудистых заболеваниях [5]. Однако в дальнейшем были изучены провоспалительные эффекты МК, которые имеют значение в патогенезе многих звеньев кардиометаболических заболеваний. Так, экспериментальная ГУ приводила к развитию АГ за счет вазоконстрикции, вызванной прооксидантным действием МК на клетки гладкой мускулатуры сосудов, ингибированием действия оксида азота и гиперэкспрессией как ангиотензина II, так и рецепторов ангиотензина. Помимо этого, генерация клетками эндотелия сосудов при взаимодействии с МК активных форм кислорода вызывает их ускоренное старение и апоптоз. Растворимая МК способна также активировать пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов [5]. Данные о вкладе ГУ в патогенез АГ приведены на рис. 1.

В эпидемиологических исследованиях установлено, что распространенность ГУ выше у людей с высокой АГ

[6], а ГУ ассоциирована с повышенным риском АГ и резистентностью к антигипертензивной терапии [7]. Связь ГУ с АГ не зависит от традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, таких как возраст, ожирение, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛВП), СД, семейный анамнез АГ, курение и употребление алкоголя [8]. По данным метаанализа 18 проспективных исследований, у 55 607 участников с нормальным исходным АД повышение сывороточного уровня МК на 60 мкмоль/л приводило к увеличению относительного риска развития АГ в 1,13 раза [9]. Другой метаанализ 25 проспективных и ретроспективных исследований (n=97 824) показал, что ГУ является прогностическим фактором развития АГ вне зависимости от пола и этнической принадлежности [10]. ГУ коррелирует с развитием АГ и у детей. Так, сывороточная концентрация МК превышала 385 мкмоль/л у 89% из 125 детей в возрасте от 6 до 18 лет с недавно диагностированной первичной АГ, в то время как такое повышение содержания МК отмечалось только у 30% детей со вторичной АГ и отсутствовало при нормальном АД [11].

Крупные эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что ГУ является фактором риска инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и сердечной недостаточности (СН). Повышенный сывороточный уровень МК как у здоровых людей, так и у пациентов с АГ в значительной степени связан с наличием и тяжестью ИБС, а также с увеличением размера левого желудочка (ЛЖ) и риском развития фибрилляцией предсердий [12]. По данным метаанализа 6 исследований, у 5686 пациентов с острым ИМ при наличии ГУ была выше вероятность развития серьезных неблагоприятных сердечных событий (относительный риск 3,44) и внутрибольничной смерти (относительный риск 2,1) [13].

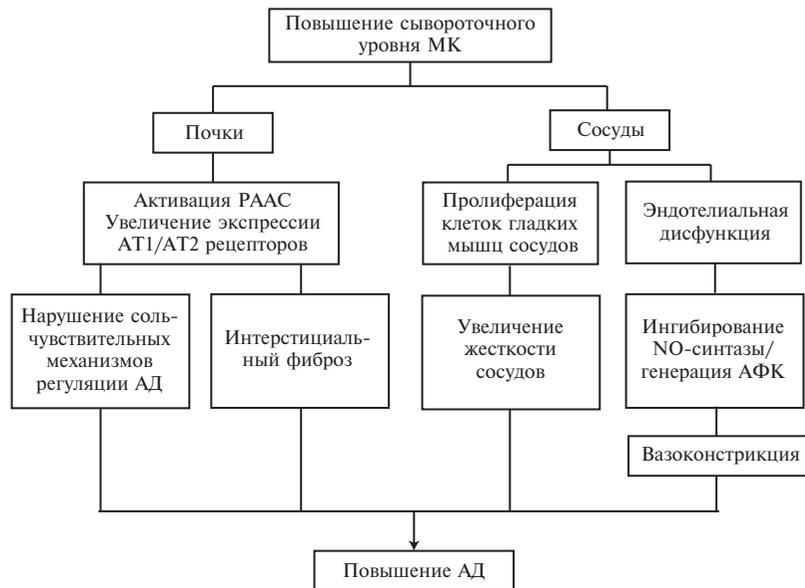


Рис. 1. Возможные механизмы участия ГУ в развитии АГ. АФК — активные формы кислорода

М. Li и соавт. выявили значимую корреляцию повышенного сывороточного уровня МК с АГ и атеросклерозом (включая увеличение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий и скорости пульсовой волны) [14]. С другой стороны, результаты исследования у 173 пациентов с нормальной концентрацией МК, ГУ или подагрическим артритом показали, что подагра, в отличие от бессимптомной ГУ, ассоциирована с развитием диастолической дисфункции ЛЖ [15]. У пациентов с ГУ также выше риск развития коронарной микроангиопатии и смерти в течение года после чрескожного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST [16].

Кроме того, имеет место независимая связь между ГУ и кальцификацией коронарных артерий при отсутствии диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний [17]. В исследовании М. Andres и соавт. степень кальцификации коронарных артерий по данным коронарографии у пациентов с ГУ и ультразвуковыми признаками отложения кристаллов МУН в суставах, даже при отсутствии в анамнезе приступов подагрического артрита, была выше, чем у пациентов с ГУ без отложенных кристаллов и у пациентов с нормальным уровнем МК [18].

СН является одним из наиболее изученных состояний, отражающих важную роль ГУ в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь подтверждается данными о гиперэкспрессии ксантиноксидазы у пациентов с СН, что ведет к усилению оксидативного стресса, который может вызвать дальнейшее ухудшение функции ЛЖ пропорционально увеличению сывороточного уровня МК. Имеется большое количество исследований, демонстрирующих рост заболеваемости СН и ухудшение прогноза у пациентов с ГУ. Негативные эффекты ГУ не зависят от степени снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), поскольку, по крайней мере, три исследования продемонстрировали наихудший клинический исход (смерть или госпитализация) у пациентов с СН и ГУ при нормальной функции почек [19]. ГУ позволяет также предсказать смертность в течение года у пациентов с острой СН и неблагоприятные исходы и смерть у пациентов с острым ИМ [20]. У пациентов с хронической СН повышенный сывороточный уровень МК был значимо связан с диастолической дисфункцией ЛЖ. В частности, прогностическое значение повышенного содержания МК в сыворотке сходно со значением мозгового натрийуретического пептида (BNP) – распространенного биомаркера дисфункции ЛЖ, а комбинированное повышение обоих биомаркеров у одного и того же пациента связано с особенно неблагоприятным прогнозом [21].

В последние годы получены данные, свидетельствующие о том, что медикаментозный контроль уровня МК может улучшить прогноз у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Так, в ретроспективном исследовании было выявлено снижение частоты инсульта и сердечно-сосудистых событий у

взрослых пациентов с АГ, получавших аллопуринол [22]. В плацебо-контролируемых исследованиях показано, что при лечении аллопуринолом пациентов с хронической СН отмечалось улучшение показателей периферического кровотока и снижение эндотелиальной дисфункции [23], а в высоких дозах аллопуринол может снижать смертность у пациентов с ИБС за счет уменьшения сосудистого оксидативного стресса и дисфункции эндотелия [24]. В недавно опубликованном рандомизированном контролируемом исследовании FREED лечение фебуксостатом у пожилых пациентов с ГУ привело к снижению суммарного риска церебральных, сердечно-сосудистых и почечных исходов на 25% [25].

Положительный эффект ингибиторов ксантиноксидазы можно объяснить их разносторонним механизмом действия, который включает снижение сывороточного уровня МК и сосудистого оксидативного стресса, связанного с уменьшением внутриклеточного содержания МК. Другие потенциальные механизмы включают накопление аденозина, который обладает противвоспалительным действием и ингибирует выделение фактора некроза опухоли- α , NF- κ B и образование инфламмосомы NLRP3 [26].

Тем не менее, не все исследования показали, что медикаментозное снижение уровня МК положительно влияет на сердечно-сосудистую систему. Было высказано предположение, что эффективность лечения аллопуринолом связана с его длительностью, так как наиболее выраженное снижение риска как инфаркта миокарда, так и инсульта у пожилых людей наблюдается через 2 года и более после начала лечения [27].

Гиперурикемия и нарушения обмена веществ

Ассоциация ГУ с метаболическим синдромом, инсулинорезистентностью и СД 2 типа давно известна. Ее подтверждают и расшифровка молекулярных механизмов действия внутриклеточной МК. Было выявлено, что МК способна ингибировать сигнальный путь АМФ-киназы (АМПК), что ведет к снижению пролиферации β -клеток островков поджелудочной железы и способствует глюконеогенезу в гепатоцитах [28]. Развитие урат-опосредованного митохондриального окислительного стресса приводит к развитию жировой болезни печени путем стимуляции липогенеза и ингибирования окисления жирных кислот, а также способствует гликированию белков и снижению транскрипции гена инсулина. Уменьшение выработки оксида азота эндотелиальными клетками при ГУ препятствует опосредованному инсулином захвату глюкозы, что приводит к прогрессированию инсулинорезистентности [29]. Повышенный уровень МК в сыворотке может приводить к увеличению местного парциального давления кислорода, непосредственно вызывая воспалительную реакцию и снижая чувствительность к инсулину [30]. И наоборот, СД может способствовать ГУ, поскольку инсулинорезистентность и гиперинсулинемия снижают выделение уратов с мочой.

В эпидемиологических исследованиях также выявлена ассоциация ГУ с метаболическим синдромом, которая не зависела от пола, возраста, употребления алкоголя, индекса массы тела и наличия АГ и СД [31]. По данным метаанализа 7 проспективных когортных исследований у 23081 мужчины и 12195 женщин, частота развития метаболического синдрома увеличивалась примерно на 5% у мужчин и на 9% у женщин при увеличении сывороточного уровня МК на каждые 70 мкмоль/л. При одинаковом увеличении концентрации МК риск развития метаболического синдрома у женщин моложе 52 лет был выше, чем у мужчин или женщин старшего возраста [32]. Аналогично, в когортном исследовании X. Dai и соавт. связь между уровнем МК и риском развития метаболического синдрома оказалась значительно сильнее у женщин [33].

Также имеются данные о связи между уровнем МК и метаболическим синдромом у детей. У подростков взаимосвязь между сывороточным уровнем МК и метаболическим синдромом более сложная. В исследовании у 5748 детей в возрасте 10–15 лет при средней длительности наблюдения 7,2 года повышенный уровень МК был предиктором развития метаболического синдрома у мальчиков, но не у девочек [34].

В ряде исследований также установлено повышение риска развития СД 2 типа у пациентов с ГУ [35]. При метаанализе 11 обсервационных когортных исследований ($n=42834$) было выявлено увеличение риска развития СД 2 типа на 17% при каждом увеличении сывороточной концентрации МК на 70 мкмоль/л [35]. В более позднем метаанализе 8 проспективных когортных исследований ($n=32016$), в которых использовалась более строгая методология, продемонстрировано увеличение риска развития СД 2 типа на 6% при увеличении сывороточной концентрации МК на 70 мкмоль/л [36].

В проспективном рандомизированном исследовании у 146 пациентов с бессимптомной ГУ лечение аллопурином в дозе 300 мг/сут привело к статистически значимому снижению инсулинорезистентности и показателей системного воспаления по сравнению с плацебо [37]. В другом исследовании у 74 мужчин, получавших в течение 2 недель 200 г фруктозы, назначение аллопуринола по сравнению с плацебо предотвращало повышение АД и частоту выявления метаболического синдрома [38]. У пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени в рамках метаболического синдрома лечение аллопурином в течение 3 месяцев значительно снижало сывороточные уровни АСТ и АЛТ, холестерина и триглицеридов по сравнению с плацебо [39].

Мочевая кислота и заболевания почек

В 1960-х годах было впервые показано, что почти у половины пациентов с подагрой имеют место признаки нарушения функции почек, и почти у всех на аутопсии обнаруживают гломерулярные, сосудистые или тубулоинтерстициальные повреждения. При этом, до 30% пациентов с подагрой умирают от терминальной хронической

почечной недостаточности [40]. В то время патологию почек считали одним из осложнений подагры и объясняли отложением кристаллов уратов в почках, которые путем активации макрофагов приводят к развитию интерстициального воспаления и фиброза [41]. Однако дальнейшие исследования показали, что воздействие МК на почки более сложное и связано не только с отложением кристаллов в интерстиции почек и активацией воспалительного ответа, опосредованного инфламмасомой. В настоящее время выявлено и несколько кристаллнезависимых механизмов почечного повреждения при ГУ, которые включают в себя ренальную вазоконстрикцию, опосредованную эндотелиальной дисфункцией, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), афферентную артериопатию и эпителиально-мезенхимальную трансформацию клеток почечных канальцев. Помимо РААС, МК активирует и другие вазоконстрикторы, такие как эндотелин и тромбоксан, и подавляет пути вазодилатации, в частности, связанные с синтезом оксида азота. В результате развивается системная и почечная вазоконстрикция, за счет чего снижается почечный плазмоток. Постоянно повышенное внутрипочечное давление вызывает гипертрофию приносящих артериол, что нарушает систему почечной ауторегуляции АД и снижает возможность сужения приносящей артериолы в ответ на повышение системного АД. Это приводит к развитию ренальной гипертензии и прогрессированию ХБП. МК также увеличивает внутриклеточный окислительный стресс посредством стимуляции НАДФН-оксидазы, что приводит к митохондриальной дисфункции, активации воспалительных цитокинов и запускает пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и дополнительно усиливает вазоактивный ответ. Кроме того, ГУ способна индуцировать изменение клеточного фенотипа, приводя к эндотелиально- и эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации, активации фибробластов, миофибробластов и последующему фиброзу почек [42]. Схематично основные механизмы поражения почек при ГУ представлены на рис. 2.

Большинство обсервационных исследований продемонстрировали роль ГУ как независимого фактора риска развития и прогрессирования ХБП [43]. В двух крупных метаанализах 13 и 15 обсервационных исследований, включавших соответственно 190718 и 99205 пациентов, было подтверждено значение ГУ как независимого фактора риска развития почечной дисфункции у пациентов с исходно нормальной функцией почек [44,45]. Отношение шансов снижения функции почек при ГУ возрастало при увеличении длительности наблюдения, что указывает на роль ГУ в долгосрочном прогнозе. Однако по крайней мере в 4 обсервационных исследованиях не обнаружено существенной связи между ГУ и прогрессированием почечной недостаточности [46]. Так, в исследовании The Mild to Moderate Kidney Disease [47] у пациентов с ХБП 1-3 стадии без СД повышение уровня МК в сыворотке не предсказывало

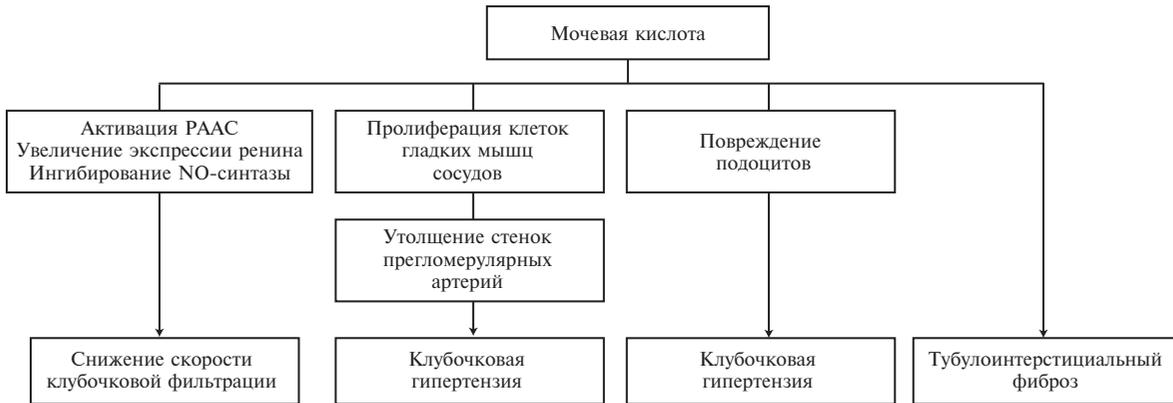


Рис. 2. Возможные механизмы повреждения почек при ГУ

вало прогрессирование заболевания. Аналогичным образом, анализ исследования MDRD [48], в котором приняли участие 838 пациентов с ХБП 3–4 стадии, показал, что ГУ является независимым фактором риска смертности от всех причин и сердечно-сосудистых заболеваний, но не от почечной недостаточности.

Результаты исследований по изучению влияния уратснижающей терапии на прогрессирование ХБП также противоречивы. Несколько клинических исследований и метаанализов показали, что уратснижающие средства замедляют снижение СКФ. В 2015 году Kanji и соавт. опубликовали результаты метаанализа 19 рандомизированных контролируемых исследований у 992 пациентов с ХБП 3–5 стадии. У пациентов, принимавших аллопуринол, было выявлено некоторое улучшение функции почек (увеличение СКФ в среднем на 3,2 мл/мин/1,73 м², 95% доверительный интервал 0,16–6,2) [49].

Однако два недавних крупных плацебо-контролируемых исследования (CKD-FIX и PERL) не подтвердили положительное влияние аллопуринола на прогрессирование ХБП. В исследовании CKD-FIX терапия аллопуринолом не замедляла снижение СКФ по сравнению с плацебо у пациентов с ХБП 3–4 стадии и высоким риском ее прогрессирования [50]. В исследовании PERL [51] у пациентов с СД 1 типа с начальным и умеренным диабетическим поражением почек не выявлено снижения риска почечных исходов на фоне снижения концентрации уратов в сыворотке при приеме аллопуринола. Более того, в этих двух исследованиях были показаны возможные серьезные побочные эффекты лечения аллопуринолом. Так, в обоих исследованиях выявлена тенденция к увеличению смертности и частоты серьезных нежелательных явлений у пациентов, получавших аллопуринол. В этой связи, в настоящее время рутинное назначение уратснижающей терапии для замедления прогрессирования ХБП не рекомендуется. Необходимы дальнейшие крупные исследования для выявления группы пациентов с ХБП, которым может быть полезным назначение уратснижающей терапии.

Гиперурикемия и ревматические болезни

Подагра. ГУ является ключевым звеном в патогенезе подагры. Упрощенная модель развития данного заболевания может быть представлена в виде двух этапов. На первом этапе отмечается увеличение сывороточного уровня МК и отложение кристаллов МУН, а на втором – развитие кристаллиндуцированного воспаления. Однако, как указано ранее, ГУ не всегда приводит к развитию подагры. По данным A. Brucato и соавт., только у половины пациентов с сывороточной концентрацией МК ≥ 10 мг/дл развивается подагра в течение 15 лет. При этом не у всех пациентов с подагрой определяется ГУ. J.S. Lee и соавт. показали, что у 88 из 221 пациента с приступом подагры отмечалась нормоурикемия. В этом же исследовании было установлено отсутствие статистической значимости различий частоты повторных приступов подагры между группами пациентов с ГУ и нормоурикемией ($p=0,220$) [53]. Вероятными причинами таких обострений могут быть некоторые липиды, поступающие с пищей и вызывающие активацию инфламмосомы NALP-3 через связывание с toll-подобными рецепторами, а также употребление алкоголя, изменяющего метаболизм глюкозы и аполинпопротеина [54,55].

Выделяют несколько факторов, объясняющих сложное взаимодействие ГУ и подагры. Во-первых, для развития подагры необходимо отложение кристаллов МУН, на формирование которых влияет, помимо наличия ГУ, большое количество других факторов: температура, pH, состояние соединительной ткани, концентрация различных ионов и белков. Повышению растворимости сывороточной МК способствует снижение гидрофобности окружающей среды, к примеру, на фоне гиполипидемической терапии [56]. Возможно участие в процессе кристаллизации гуморальной системы за счет наличия IgM, способных связывать кристаллы МУН [57]. Во-вторых, отложению кристаллов МУН может способствовать предшествующее повреждение хрящевых волокон в суставе (подагрические тофусы, изменение хрящевой поверхности на фоне остеоартрита

и хирургическое повреждение тканей) [56].

Наблюдение за больными с бессимптомной ГУ и подагрой привело к пониманию того, что грани между этими двумя состояниями размыты. Так, у 30-50% пациентов с хронической бессимптомной ГУ при ультразвуковом исследовании или двухэнергетической компьютерной томографии были выявлены отложения кристаллов МУН в суставах и сухожилиях [58]. При компьютерной томографии отложения МУН определялись у 20% пациентов, получавших лечение по поводу ревматоидного артрита (из них 70% – с серонегативным вариантом заболевания), что свидетельствует либо о сочетании ревматоидного артрита и подагры у данных пациентов, либо о ревматоидноподобном течении подагры [59]. Наконец, очаговые или диффузные отложения МУН, независимо от того, видны ли они невооруженным глазом или выявляются только с помощью визуализирующих исследований, могут быть безболезненными и полностью бессимптомными, особенно при подкожной локализации. Так, почти у 30% взрослых сыновей пациентов подагрой имелись бессимптомные отложения МУН, видимые при ультразвуковом исследовании плюснефаланговых суставов [60]. У всех них сывороточный уровень МК превышал 300 мкмоль/л. Данные этого исследования позволили авторам рекомендовать проведение ультразвукового исследования первых плюснефаланговых суставов и определение уровня МК в сыворотке крови всем пациентам с семейным анамнезом подагры. Депозиты МУН видны в виде двойного контура или в виде тофусов с эрозиями или без них [61]. Кроме того, у четверти пациентов при энергетической доплерографии было выявлено слабо выраженное воспаление. Это указывает на то, что кристаллы МУН у пациентов с бессимптомной ГУ могут запускать воспалительные каскады [62].

Полученные результаты послужили основанием для разработки новой классификации подагры с добавлением стадии бессимптомной подагры (предподагры, при которой выявляются депозиты МУН, но нет приступов артрита), занимающей промежуточное положение между бессимптомной ГУ без отложений и подагрой с отложениями кристаллов и интермиттирующими приступами [63]. Однако ни риск развития клинической картины подагры, ни время до первого приступа у таких пациентов не установлены [64].

Результаты метаболомного анализа показали различия между бессимптомной ГУ и подагрой, связанные с протеканием в организме различных метаболических процессов, таких как окисление жирных кислот с разветвленной цепью, β -окисление жирных кислот с очень длинной цепью, метаболизм глутатиона, цикл мочевины, синтез карнитина, метаболизм цистеина, гомоцистеина, аргинина и пролина. Наиболее значимо в двух группах отличались уровни орнитина, пиперамида, ацетилкарнитина, в связи с чем авторы предложили в дальнейшем изучить данные метаболиты как потенциальные маркеры высокого риска развития подагры у пациентов с бессимптомной ГУ [65].

Состав кишечной микрофлоры у пациентов с бессимптомной ГУ и подагрой также различается. Для бессимптомной ГУ характерны большее ее разнообразие, большее соотношение *Firmicutes/Bacteroidetes* и меньшее *Prevotella/Bacteroides*, а главное, наличие противовоспалительного фона и участие микробиоты в переработке мочевой кислоты. Вклад в этот процесс вносят *Lactobacillus paracasei*, *Streptococcus salivarius*, *Anaerostipes hadrus*, *Enterococcus durans*. Предполагается, что кишечная микробиота может оказывать протективное влияние в отношении развития артрита у пациентов с бессимптомной ГУ [66].

Остеоартрит. Интересна взаимосвязь бессимптомной ГУ с развитием остеоартрита (ОА), прежде всего с поражением коленных суставов. По данным Т.-N. Сао и соавт., средний уровень МК в сыворотке крови у пациентов с ОА коленного сустава был выше ($p=0,017$), а ГУ встречалась в два раза чаще ($p=0,005$), чем в контрольной группе [67]. В американском национальном исследовании (2007-2018 гг.) была выявлена связь между бессимптомной ГУ и развитием ОА (отношение шансов 1,34), однако после поправки на демографические и социально-экономические факторы она ослабла, а достоверно бессимптомная ГУ осталась ассоциирована с развитием ОА только в возрастной группе 40-49 лет (отношение шансов 1,96) [68]. В обеих работах отмечалась наибольшая значимость взаимосвязи среди женщин [67,68]. Анализ данных, полученных в ходе третьего национального исследования здоровья и питания США, также подтвердил более высокую частоту ОА коленного сустава при бессимптомной ГУ по сравнению с нормоурикемией [69]. R. Howard и соавт. показали, что подагра по сравнению с бессимптомной ГУ связана с большей частотой и тяжестью клинического течения ОА коленного сустава, что позволило предположить наличие дозозависимого эффекта МК [70].

Возможно несколько подходов к объяснению взаимосвязи между бессимптомной ГУ и ОА: 1) наличие общих факторов риска (например, ожирение, старение); 2) ОА может приводить к развитию подагры; 3) отложение кристаллов МУН может вызывать локальное механическое и/или воспалительное повреждение хрящевой ткани, что ведет к развитию и/или прогрессированию ОА [71].

Важную роль в развитии ОА играет увеличение выработки медиаторов воспаления. В ряде исследований было показано, что при ОА хондроциты в ответ на механический стресс претерпевают фенотипические изменения и вырабатывают такие медиаторы, как интерлейкин-1 β , фактор некроза опухоли- α , простагландин E₂, оксид азота, а также матриксные металлопротеиназы (MMP-3, MMP-13) и агреканызы (ADAMTS-4, ADAMTS-5), что способствует развитию воспалительного процесса в суставе и разрушению хряща [72–74]. *In vitro* отмечалась реакция хондроцитов на МУН, которая характеризовалась повышенным выбросом интерлейкинов-1 β и -18, MMP-3, оксида азота, ADAMTS-5 [75–77]. Корреляция между содержа-

нием МУН и уровнями интерлейкинов-1 β и -18 была выявлена при изучении образцов синовиальной жидкости пациентов с ОА коленного сустава без подагры в анамнезе [78]. Для модели взаимосвязи ОА и кристаллов МУН характерно наличие порочного круга: гибель пораженных хондроцитов ведет к выбросу МК и отложению вокруг них кристаллов МУН, что способствует прогрессирования заболевания за счет активации соседних интактных хондроцитов [71].

Псориаз. Для псориазического поражения кожи характерна гиперпролиферация кератиноцитов на фоне воспаления, что ведет к увеличению уровня МК в сыворотке крови, так как она выступает конечным продуктом метаболизма нуклеиновых кислот. В пораженных участках эпидермиса также могут быть обнаружены отложения кристаллов МУН [79]. Еще в 1981 г. исследование М. Goldman показало, что на фоне лечения ГУ состояние больных псориазом может заметно улучшаться [80].

При метаанализе, проведенном Х. Li и соавт. в 2016 г., было установлено, что корреляция между ГУ и псориазом зависит от этнической принадлежности или региона проживания больных. Так, у пациентов с псориазом из Западной Европы отмечались достоверно более высокий уровень МК в сыворотке крови ($p=0,002$) и повышенная склонность к развитию ГУ по сравнению с пациентами из Восточной Азии, Индии или Ближнего Востока [81].

В 2014 г. Р. Gisondi и соавт. показали, что в группе больных псориазом в 3 раза чаще отмечалась бессимптомная ГУ ($p<0,001$) и наблюдался более высокий уровень МК в сыворотке крови ($p<0,001$) по сравнению с контрольной группой. Значительно выше ее уровень был у пациентов, у которых индекс PASI превышал 10. Было предложено рассматривать псориаз как сильный предиктор ГУ [82]. Сходные результаты были получены Х.-У. Gui и соавт. в 2018 г., однако они не выявили корреляции между уровнем МК в сыворотке крови и тяжестью течения псориаза [85].

Псориазический артрит. ГУ часто встречается у пациентов с псориазическим артритом (ПсА) и может быть причиной развития подагры. R. Al Johani и соавт. выявили ГУ у 325 (31,9%) из 1019 пациентов с ПсА, а подагра наблюдалась у 11 (3,5%). В половине случаев ГУ носила персистирующий характер и отмечалась более чем на двух приемах. Было показано, что для пациентов с ГУ характерны большее число сопутствующих заболеваний, больший индекс PASI ($p=0,006$) и более высокие уровни маркеров воспаления (СОЭ, С-реактивный белок). Установлено, что независимыми предикторами ГУ у пациентов с ПсА являются камни в почках и высокий индекс массы тела, а персистирующей ГУ – длительность заболевания и высокий индекс массы тела [85]. По данным другого исследования, у 14898 пациентов с ПсА риск развития подагры был значительно выше (отношение шансов 2,03), чем в контрольной группе. Кроме того, у них был выше риск развития сердечно-сосудистых, аутоиммунных и других

сопутствующих заболеваний, связанных с ПсА [86].

У пациентов с подагрой наблюдается повышенная распространенность псориаза и ПсА. В исследовании S.C.-S. Hu и соавт. у 114623 больных подагрой частота псориаза была в 1,5 раза выше, а ПсА – в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Авторы пришли к выводу, что подагра достоверно связана с псориазом (отношение шансов 1,30) и ПсА (отношение шансов 2,50) [87].

Также стоит отметить, что, по данным исследования F. Caso и соавт., у пациентов с ПсА при наличии кожных проявлений псориаза частота метаболического синдрома ($p=0,006$) и средний уровень МК в сыворотке крови ($p=0,04$) были выше, чем у пациентов без таковых [84].

В случае ПсА концепция развития ГУ может быть расширена, так одной из ее причин является повышение выработки МК под действием интерлейкина-17. При воспалительных заболеваниях кишечника, встречающихся у пациентов с ПсА, клиренс МК может быть нарушен за счет снижения функции транспортеров BCRP/ABCG2 кишечника. ГУ может быть и следствием сопутствующих ПсА метаболических заболеваний, таких как инсулинорезистентность и гиперлипидемия [88].

Учитывая сложную взаимосвязь между псориазом, ПсА, ГУ и подагрой, R. Felten и соавт. в 2020 г. предложили термин “*psout*”, образованный от английских слов *psoriasis* (псориаз) и *gout* (подагра) и обозначающий перекрест между заболеваниями, когда провести дифференциальную диагностику между ПсА, связанным с ГУ, и подагрической артропатией с псориазом сложно [89]. Объединение этих заболеваний под термином “*psout*” имеет и патофизиологическую основу. Кристаллы МУН могут принимать участие в запуске воспалительного процесса при ПсА. В 1981 г. у лабораторных животных было показано развитие псориазоподобного дерматоза при введении высоких доз МК [80]. В другом исследовании инъекция кристаллов МУН *in vivo* привела к дифференцировке Т-лимфоцитов по пути Th17 и повышению выделения ими интерлейкина-17, одного из основных медиаторов в патогенезе ПсА [90]. Кристаллы МУН также способны стимулировать кератиноциты человека к выработке интерлейкинов-1 α и -1 β , участвующих не только в развитии обострений подагры, но и в патогенезе ПсА [91]. ГУ посредством увеличения экспрессии пуринергических рецепторов P2Y на кератиноцитах способствует выработке интерлейкина-8/CXCL8 и хемотаксису нейтрофилов [79,92]. Ряд других исследований показал роль кристаллов МУН в увеличении выработки синовиоцитами интерлейкина-6, CXCL8 и MMP-1 [93,94].

На основании наличия взаимосвязи между ПсА и ГУ был проведен ряд исследований, в которых оценивалось влияние противоревматической терапии на сывороточный уровень МК. Результаты этих исследований оказались противоречивыми. В двух из трех исследований, изучавших эффективность секукинумаба, наблюдалось значительное снижение сывороточного уровня МК и

улучшение клинических проявлений псориаза [95,96], тогда как в третьем — существенных различий установлено не было [97]. L. Nasikova и соавторы показали, что трехмесячная терапия ингибиторами фактора некроза опухоли- α может способствовать повышению сывороточного уровня МК [98].

Ревматоидный артрит. ГУ может наблюдаться при ревматоидном артрите (РА). В исследовании A. Chiu и соавт. ГУ была выявлена у 341 (17%) из 1999 пациентов с РА, а подагра была диагностирована у 121 (6,1%). Исследование не выявило корреляции между ГУ или подагрой и показателями активности или тяжести течения РА, однако было установлено, что данные состояния связаны с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний [99]. Аналогичные результаты были получены в недавнем исследовании W. Yang и соавт. (n=2312), в котором оценивалась взаимосвязь между сывороточным уровнем МК и риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА [100].

Исследование Y. Wang и соавт. показало, что ГУ может быть связана с развитием интерстициального поражения легких у пациентов с РА. В этом исследовании интерстициальное заболевание легких было диагностировано у 162 из 266 пациентов с РА. Сывороточный уровень МК у пациентов с РА был достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$), а у больных с интерстициальным поражением легких, ассоциированным с РА, сывороточный уровень МК был достоверно выше ($p < 0,01$), чем у пациентов с РА без легочной патологии. Также отмечалась положительная корреляция ($r = 0,44$, $p < 0,001$) между сывороточными уровнями МК и KL-6 (маркер интерстициального поражения легких). Аналогичные результаты были получены при исследовании бронхоальвеолярного смыва. При помощи построения ROC-кривой было установлено, что сывороточный уровень МК может рассматриваться как биомаркер интерстициального поражения легких, ассоциированного с РА. Также в ходе исследования *in vitro* было показано, что МК способна индуцировать эпителиально-мезенхимальный переход и продукцию интерлейкинов-1 и -6 и TGF- β в клетках A549 [101].

Ранее в литературе уже описывалось участие МК в развитии легочных заболеваний. МК способна активировать инфламмасому NALP3, стимулируя выработку интерлейкина-1 β , что связано с развитием в легких воспаления и фиброза [102]. Также было отмечено, что сывороточный уровень МК коррелирует с тяжестью симптомов и дисфункцией правого желудочка у пациентов с легочной гипертензией [103].

Пирофосфатная артропатия. Как и подагра, пирофосфатная артропатия является распространенным типом воспалительного поражения суставов, патогенез которого связан с отложением кристаллов. В данном случае это кристаллы дигидропирофосфата кальция, которые определяются у 30% людей в возрасте старше 80 лет [104]. Однако подагра и пирофосфатная артропатия, также называемая “псевдоподагрой”, редко сочетаются

друг с другом. В 1980 г. A. Stockman и соавт. изучили взаимосвязь между этими двумя состояниями. Пирофосфатная артропатия была выявлена у 8 (5,8%) из 138 пациентов с подагрой, тогда как в контрольной группе таких случаев не было ($p < 0,025$) [105]. Впоследствии в литературе было описано еще несколько случаев сочетания данных заболеваний [106–108].

В 2014 г. B. Anklı и соавт. оценили наличие кристаллов МУН и пирофосфата кальция в синовиальной жидкости у 49 пациентов с подагрой и острым артритом: у 13 из них отмечалось одновременное отложение кристаллов МУН и пирофосфата кальция. Совместное отложение двух типов кристаллов было связано с длительностью подагры ($p = 0,022$), дисфункцией почек ($p = 0,024$) и эрозивным артритом ($p = 0,049$). Сывороточный уровень МК у больных с отложением кристаллов МУН и сочетанным отложением не отличался [107]. Проведенное в 2018 г. исследование по поиску независимых факторов риска, отличающих подагру от псевдоподагры у пациентов с острым кристаллическим артритом, показало, что ГУ во время приступа является независимым признаком подагры ($p = 0,0001$) [109].

Заключение

Таким образом, МК может быть активным участником сложной сети патологических процессов, включая АГ, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, ХБП, воспалительные заболевания суставов. Хотя необходимы дополнительные исследования для определения пользы уратснижающей терапии при кардиометаболических заболеваниях, имеется достаточно доказательств, оправдывающих измерение уровня МК в сыворотке крови для прогнозирования риска неблагоприятных исходов. Людям с ГУ рекомендуется изменение образа жизни, включая ограничение в рационе продуктов с высоким содержанием пуринов и сахаров, содержащих фруктозу. Вопрос о том, следует ли немедленно начинать лечение пациентов с ГУ и сопутствующей АГ, метаболическим синдромом или ХБП уратснижающими препаратами, остается открытым, он должен включать обсуждение с пациентом преимуществ и рисков лечения, в особенности при продвинутых стадиях ХБП. Перспективным представляется изучение биомаркеров, позволяющих персонализировать назначение уратснижающей терапии пациентам с ГУ. Это особенно важно с учетом того, что снижение уровня МК в настоящее время не одобрено у пациентов с низким сердечно-сосудистым риском, а также из-за потенциальных побочных эффектов лечения. Кроме того, все еще остается неясным целевой уровень МК, обеспечивающий замедление нарушения функции почек и снижение сердечно-сосудистого риска у пациентов с ГУ.

Конфликт интересов: нет.

1. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987;82(3):421-6.
2. Тареев ЕМ. Гипертоническая болезнь. Медгиз; 1948.
3. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15(1):123-33.
4. Joosten LAB, Crisan TO, Bjornstad P et al. Asymptomatic hyperuricemia – a

- silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol* 2020;16:75–86.
5. Paul BJ, Anoopkumar K, Krishnan V. Asymptomatic hyperuricemia: is it time to intervene? *Clin Rheumatol* 2017;36(12):2637–44.
 6. Juraschek SP, Kovell LC, Miller ER, et al. Dose-response association of uncontrolled blood pressure and cardiovascular disease risk factors with hyperuricemia and gout. *PLoS One* 2013;8(2):56546–54.
 7. Borghi C, Tubach F, De Backer G, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *Int J Cardiol* 2016;218:83–8.
 8. Nagahama K, Inoue T, Iseki K, et al. Hyperuricemia as a predictor of hypertension in a screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res* 2004;27(11):835–41.
 9. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, et al. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2011;63(1):102–10.
 10. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(12):1–18.
 11. Feig DI, Johnson RJ. Hyperuricemia in childhood primary hypertension. *Hypertension* 2003;42(3):247–52.
 12. Zhang S, Wang Y, Cheng J, et al. Hyperuricemia and cardiovascular disease. *Curr Pharm Des* 2019;25(6):700–9.
 13. Yan L, Liu Z, Zhang C. Uric acid as a predictor of in-hospital mortality in acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Cell Biochem Biophys* 2014;70:1597–601.
 14. Li M, Hou W, Zhang X, et al. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Atherosclerosis* 2014;232:265–70.
 15. Lin JC, Lin CL, Chen MC, et al. Gout, not hyperuricemia alone, impairs left ventricular diastolic function. *Arthritis Res Ther* 2015;17:323–4.
 16. Basar N, Sen N, Ozcan F, et al. Elevated serum uric acid predicts angiographic impaired reperfusion and 1-year mortality in ST-segment elevation myocardial infarction patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Investig Med* 2011;59(6):931–7.
 17. Kim H, Kim SH, Choi AR, et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: A single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(14):e6565–72.
 18. Andres M, Quintanilla MA, Sivera F, et al. Silent monosodium urate crystal deposits are associated with severe coronary calcification in asymptomatic hyperuricemia: an exploratory study. *Arthritis Rheumatol* 2016;68(6):1531–9.
 19. Borghi C, Palazzuoli A, Landolfo M, et al. Hyperuricemia: a novel old disorder-relationship and potential mechanisms in heart failure. *Heart Fail Rev* 2020;25(1):43–51.
 20. Piepoli MF, Salvioni E, Corra U, et al. Increased serum uric acid level predicts poor prognosis in mildly severe chronic heart failure with reduced ejection fraction. An analysis from the MECKI score research group. *Eur J Intern Med* 2020;72:47–52.
 21. Sakai H, Tsutomoto T, Tsutsui T, et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006;70(8):1006–11.
 22. MacIsaac RL, Salatzki J, Higgins P, et al. Allopurinol and cardiovascular outcomes in adults with hypertension. *Hypertension* 2016;67(3):535–40.
 23. Farquharson CAJ, Butler R, Hill A, et al. Allopurinol improves endothelial dysfunction in chronic heart failure. *Circulation* 2002;106(2):221–6.
 24. Rajendra N, Ireland S, George J, et al. Mechanistic insights into the therapeutic use of high-dose allopurinol in angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:820–8.
 25. Kojima S, Matsui K, Hiramitsu S, et al. Febuxostat for Cerebral and Carotidorenalvascular Events PrEvEntion Study. *Eur Heart J* 2019;40:1778–86.
 26. Schlesinger N, Brunetti L. Beyond urate lowering: Analgesic and antiinflammatory properties of allopurinol. *Semin Arthritis Rheum* 2020;50(3):444–50.
 27. Singh JA, Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther* 2016;18(1):209–20.
 28. Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol* 2013;375(1–2):89–96.
 29. Lanaspas MA, Cicerchi C, Garcia G, et al. Counteracting roles of AMP deaminase and AMP kinase in the development of fatty liver. *PLoS One* 2012;7:48801–14.
 30. Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev* 2009;30(1):96–116.
 31. Borghi C, Rosei EA, Bardin T, et al. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease. *J Hypertens* 2015;33(9):1729–41.
 32. Liu Z, Que S, Zhou L, et al. Dose-response relationship of serum uric acid with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease incidence: a meta-analysis of prospective studies. *Sci Rep* 2015;5:14325–39.
 33. Dai X, Yuan J, Yao P, et al. Association between serum uric acid and the metabolic syndrome among a middle- and old-age Chinese population. *Eur J Epidemiol* 2013;28(8):669–76.
 34. Sun HL, Pei D, Lue KH, et al. Uric acid levels can predict metabolic syndrome and hypertension in adolescents: A 10-year longitudinal study. *PLoS One* 2015;10(11):1–10.
 35. Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(9):1737–42.
 36. Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2013;8(2):56864–71.
 37. Takir M, Kostek O, Ozkok A, et al. Lowering uric acid with allopurinol improves insulin resistance and systemic inflammation in asymptomatic hyperuricemia. *J Investig Med* 2015;63(8):924–9.
 38. Perez-Pozo SE, Schold J, Nakagawa T, et al. Excessive fructose intake induces the features of metabolic syndrome in healthy adult men: role of uric acid in the hypertensive response. *Int J Obes* 2010;34(3):454–61.
 39. Mokhles M, Salama S, Hossary YE, et al. Impact of treating hyperuricemic NAFLD patients with allopurinol on cytokeratin 18: a pilot study. *EC Gastroenterol Dig Sys* 2018;5(9):729–40.
 40. Talbott J, Terplan K. The kidney in gout. *Medicine* 1960;39:469–526.
 41. Sellmayr M, Hernandez Petzsche MR, Ma Q, et al. Only hyperuricemia with crystalluria, but not asymptomatic hyperuricemia, drives progression of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2020;31(12):2773–92.
 42. Su H, Yang C, Liang D, et al. Research advances in the mechanisms of hyperuricemia-induced renal injury. *Biomed Res Int* 2020;1–12.
 43. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(2):182–92.
 44. Li L, Yang C, Zhao Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. *BMC Nephrol* 2014;5(1):122–34.
 45. Zhu P, Liu Y, Han L, et al. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. *PLoS One* 2014;9(6):e100801.
 46. Kumagai T, Ota T, Tamura Y, et al. Time to target uric acid to retard CKD progression. *Clin Exp Nephrol* 2017;21(2):182–92.
 47. Sturm G, Kollerits B, Neyer U, et al. Uric acid as a risk factor for progression of non-diabetic chronic kidney disease? The Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *Exp Gerontol* 2008;43(4):347–52.
 48. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;53(5):796–803.
 49. Kanji T, Gandhi M, Clase CM, et al. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2015;16:58–67.
 50. Badve S, Pascoe E, Tikou A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;382(26):2504–13.
 51. Afkarian M, Polsky S, Parsa A, et al. Preventing early renal loss in diabetes (PERL) Study: A randomized double-blinded trial of allopurinol—rationale, design, and baseline data. *Diabetes Care* 2019;42(8):1454–63.
 52. Brucato A, Cianci F, Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. *Eur J Intern Med* 2020;74:8–17.
 53. Lee JS, Kwon OC, Oh JS, et al. Clinical features and recurrent attack in gout patients according to serum urate levels during an acute attack. *Korean J Intern Med* 2020;35(1):240–8.
 54. Joosten LAB, Netea MG, Mylona E, et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthritis Rheum* 2010;62(11):3237–48.
 55. Rasheed H, Stamp LK, Dalbeth N, et al. Interaction of the GCKR and AICF loci with alcohol consumption to influence the risk of gout. *Arthritis Res Ther* 2017;19(1):161–71.
 56. Zhang WZ. Why does hyperuricemia not necessarily induce gout? *Biomolecules* 2021;11(2):280–91.
 57. Kanavevs U, Sharma K, Dresser K, et al. A role of IgM antibodies in monosodium urate crystal formation and associated adjuvanticity. *J Immunol* 2009;182:1912–8.
 58. Ottaviani S, Allard A, Bardin T, Richette P. An exploratory ultrasound study of early gout. *Clin Exp Rheumatol* 2011;29(5):816–21.
 59. Petch C, Araujo EG, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum* 2016;45(6):663–8.
 60. Abhishek A, Courtney P, Jenkins W, et al. Brief report: monosodium urate monohydrate crystal deposits are common in asymptomatic sons of patients with gout: The Sons of Gout Study. *Arthritis Rheumatol* 2018;70(11):1847–52.
 61. Chowalloor PV, Keen HL. A systematic review of ultrasonography in gout and asymptomatic hyperuricaemia. *Ann Rheum Dis* 2013;72(5):638–45.
 62. Estevez-Garcia IO, Gallegos-Nava S, Vera-Perez E, et al. Levels of cytokines and microRNAs in individuals with asymptomatic hyperuricemia and ultrasonographic findings of gout: A bench-to-bedside approach. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70(12):1814–21.
 63. Dalbeth N, Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann Rheum Dis* 2014;73(9):1598–600.
 64. Stamp L, Dalbeth N. Screening for hyperuricaemia and gout: a perspective and research agenda. *Nat Rev Rheumatol* 2014;10(12):752–56.
 65. Liu S, Liu Y, Wu X, et al. Metabolomic analysis for asymptomatic hyperuricemia and gout based on a combination of dried blood spot sampling and mass spectrometry technology. *J Orthop Surg Res* 2023;18(1):769–83.
 66. Kim HW, Yoon EJ, Jeong SH, et al. Distinct gut microbiota in patients with asymptomatic hyperuricemia: A potential protector against gout development. *Yonsei Med J* 2022;63(3):241–51.
 67. Cao TN, Huynh KN, Tran HT, et al. Association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis in older outpatients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2022;26(18):6600–7.
 68. Liang Z, Wu D, Zhang H, et al. Association between asymptomatic hyperuricemia and risk of arthritis, findings from a US National Survey 2007–2018. *BMJ Open* 2024;14(2):e074391.
 69. Wang J, Qin T, Chen J, et al. Hyperuricemia and risk of incident hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014;9(12):e114259.
 70. Howard RG, Samuels J, Gyftopoulos S, et al. Presence of gout is associated with increased prevalence and severity of knee osteoarthritis among older men: results of a pilot study. *J Clin Rheumatol* 2015;21(2):63–71.
 71. Neogi T, Krasnokutsky S, Pillinger MH. Urate and osteoarthritis: Evidence for a reciprocal relationship. *Joint Bone Spine* 2019;86(5):576–82.
 72. Attur M, Al-Mussawir HE, Patel J, et al. Prostaglandin E2 exerts catabolic effects in osteoarthritis cartilage: evidence for signaling via the EP4 receptor. *J Immunol* 2008;181(7):5082–8.
 73. Abramson SB, Attur M, Amin AR, et al. Nitric oxide and inflammatory mediators

- in the perpetuation of osteoarthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2001;3(6):535-41.
74. Verma P, Dalal K. ADAMTS-4 and ADAMTS-5: key enzymes in osteoarthritis. *J Cell Biochem* 2011;112(12):3507-14.
 75. Martinon F, Pottrill V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature* 2006;440(7081):237-41.
 76. Liu R, Liote F, Rose DM, et al. Proline-rich tyrosine kinase 2 and Src kinase signaling transduce monosodium urate crystal-induced nitric oxide production and matrix metalloproteinase 3 expression in chondrocytes. *Arthritis Rheum* 2004;50:247-58.
 77. Chhana A, Callon KE, Pool B, et al. The effects of monosodium urate monohydrate crystals on chondrocyte viability and function: implications for development of cartilage damage in gout. *J Rheumatol* 2013;40(12):2067-74.
 78. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(5):2088-93.
 79. Uratsuji H, Tada Y, Kawashima T, et al. P2Y6 receptor signaling pathway mediates inflammatory responses induced by monosodium urate crystals. *J Immunol* 2012;188(1):436-44.
 80. Goldman M. Uric acid in the etiology of psoriasis. *Am J Dermatopathol* 1981;3(4):397-404.
 81. Li X, Miao X, Wang H, et al. Association of serum uric acid levels in psoriasis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3676.
 82. Gisondi P, Targher G, Cagalli A, et al. Hyperuricemia in patients with chronic plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2014;70(1):127-30.
 83. Gui XY, Jin HZ, Wang ZJ, et al. Serum uric acid levels and hyperuricemia in patients with psoriasis: a hospital-based cross-sectional study. *An Bras Dermatol* 2018;93(5):761-63.
 84. Caso F, Del Puente A, Oliviero F, et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. *Clin Rheumatol* 2018;37(3):579-86.
 85. Al Johani R, Polachek A, Ye JY, et al. Characteristic and outcome of psoriatic arthritis patients with hyperuricemia. *J Rheumatol* 2018;45(2):213-7.
 86. Kaine J, Song X, Kim G, et al. Higher incidence rates of comorbidities in patients with psoriatic arthritis compared with the general population using U.S. administrative claims data. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25(1):122-32.
 87. Hu SCS, Lin CL, Tu HP. Association between psoriasis, psoriatic arthritis and gout: a nationwide population-based study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019;33(3):560-7.
 88. Tripolino C, Ciaffi J, Ruscitti P, et al. Hyperuricemia in psoriatic arthritis: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. *Front Med (Lausanne)* 2021;8:737573.
 89. Felten R, Duret PM, Gottenberg JE, et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "psout." *Clin Rheumatol* 2020;39(5):1405-13.
 90. Raucci F, Iqbal AJ, Saviano A, et al. IL-17A neutralizing antibody regulates monosodium urate crystal-induced gouty inflammation. *Pharmacol Res* 2019;147:104351-61.
 91. Klück V, Liu R, Joosten LAB. The role of interleukin-1 family members in hyperuricemia and gout. *Joint Bone Spine* 2021;88(2):105092-109.
 92. Ondet T, Muscatelli-Groux B, Couloarn C, et al. The release of pro-inflammatory cytokines is mediated via mitogen-activated protein kinases rather than by the inflammasome signalling pathway in keratinocytes. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2017;44(7):827-38.
 93. Zamudio-Cuevas Y, Fernández-Torres J, Martínez-Nava GA, et al. Phagocytosis of monosodium urate crystals by human synovioocytes induces inflammation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2019;244(5):344-51.
 94. Chen DP, Wong CK, Tam LS, et al. Activation of human fibroblast-like synovioocytes by uric acid crystals in rheumatoid arthritis. *Cell Mol Immunol* 2011;8(6):469-78.
 95. Wang HN, Huang YH. Changes in metabolic parameters in psoriatic patients treated with secukinumab. *Ther Adv Chronic Dis* 2020;11:2040622320944777.
 96. Gerdes S, Pinter A, Papavassilis C, et al. Effects of secukinumab on metabolic and liver parameters in plaque psoriasis patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(3):533-41.
 97. Karataş A, GerHek AN, Ez B, et al. The effect of secukinumab treatment on hematological parameters in ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Eur J Rheumatol* 2020;7(4):169-72.
 98. Hasikova L, Pavlikova M, Hulejova H, et al. Serum uric acid increases in patients with systemic autoimmune rheumatic diseases after 3 months of treatment with TNF inhibitors. *Rheumatol Int* 2019;39(10):1749-57.
 99. Chiou A, England BR, Sayles H, et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2020;72(7):950-8.
 100. Yang W, Zhang Q, Liu J, et al. The association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular mortality among adults with rheumatoid arthritis: a cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2024;42(1):122-9.
 101. Wang Z, Wang W, Xiang T, et al. Serum uric acid as a diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Inflammation* 2022;45:1800-14.
 102. Gasse P, Riteau N, Charron S, et al. Uric acid is a danger signal activating NALP3 inflammasome in lung injury inflammation and fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179(10):903-13.
 103. Seyyedi SR, Malekmohammad M, Chitsazan M, et al. Relationship between serum uric acid levels and the severity of pulmonary hypertension. *Tanaffos* 2017;16(4):283-8.
 104. Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, et al. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis: Part 1: Epidemiology and pathophysiology. *Z Gerontol Geriatr* 2018;51(4):453-60.
 105. Stockman A, Darlington LG, Scott JT. Frequency of chondrocalcinosis of the knees and avascular necrosis of the femoral heads in gout: a controlled study. *Ann Rheum Dis* 1980;39(1):7-11.
 106. Yoo Y, Seo JY, Huh M, et al. Gout and coexisting pseudogout in the knee joint. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2011;19(4):553-5.
 107. Ankli B, Kyburz D, Hirschmann A, et al. Calcium pyrophosphate deposition disease: a frequent finding in patients with long-standing erosive gout. *Scand J Rheumatol* 2018;47(2):127-30.
 108. Wang YH, Ho S. A rare case of gout and pseudogout occurring in the same joint. *Malays Orthop J* 2019;13(1):54-6.
 109. Muangchan C, Bhurirun T. An investigation of the independent risk factors that differentiate gout from pseudogout in patients with crystal-induced acute arthritis: a cross-sectional study. *Rheumatol Int* 2018;38(1):89-95.

Uric acid: from gout to cardiovascular and metabolic diseases

M.V. Bogdanova, O.A. Georginova, A.O. Kanina, E.A. Makarov, T.N. Krasnova

Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

For a long time, hyperuricemia was considered as a risk factor for gout, whereas asymptomatic hyperuricemia was regarded as a biochemical phenomenon that did not require treatment. In recent years, it was shown that elevated serum acid levels are associated with a spectrum of comorbidities such as arterial hypertension, coronary heart disease, diabetes mellitus, chronic kidney disease, and can be also observed in rheumatic diseases, that is, osteoarthritis, rheumatoid and psoriatic arthritis. Uric acid has various pro-inflammatory, pro-oxidant and vasoconstrictor properties. The authors review data from epidemiological studies, the pathophysiological mechanisms of comorbid conditions in hyperuricemia and the effectiveness of urate-lowering therapy.

Key words: *gout, hyperuricemia, arterial hypertension, chronic kidney disease, diabetes mellitus, osteoarthritis, psoriasis, rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: M. Bogdanova. Lomonosovskiy av., 27/10, Moscow 119234, Russia. bogdanova.mv@list.ru.

To cite: Bogdanova MV, Georginova OA, Kanina AO, et al. Uric acid: from gout to cardiovascular and metabolic diseases. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2024;33(4):21-30 (In Russ.]. DOI 10.32756/0869-5490-2024-4-21-30.