

Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии

В.В. Рамеев¹, М.С. Елисеев², С.В. Моисеев¹

¹Кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, Клиника им. Е.М. Тареева, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва, РФ, ²НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, РФ

Для корреспонденции:
В.В. Рамеев. Клиника им. Е.М. Тареева. Москва, 119435, Россолимо, 11/5.
vrgameev@mail.ru

В статье содержится обзор современных представлений о патогенезе и подходах к лечению подагры и гиперурикемии. Представлены данные, обосновывающие воспалительную природу осложнений гиперурикемии, в том числе артериальной гипертензии и метаболического синдрома. Обосновывается необходимость комплексного подхода к лечению подагры с включением не только методов снижения уровня мочевой кислоты в крови, но и подавления аутовоспалительных реакций. Изложенные положения проиллюстрированы на клиническом примере из собственной практики редкого случая АА-амилоидоза, осложнившего течение хронической подагры.

Ключевые слова. *Подагра, гиперурикемия, гиперурикозурия, мочевая кислота, криопирин, инфламмосома, интерлейкин-1, аутовоспаление, канакинумаб.*

Подагра, проявляющаяся атаками острого артрита, — яркий пример воспалительного заболевания, характеризующегося выраженной экссудативной фазой, в развитии которой большое значение имеют нейтрофилы, макрофаги и другие клетки врожденного неспецифического иммунитета.

Воспаление является комплексной реакцией на различные патогены, развивается не только в зоне повреждения, но и сопровождается выраженной системной реакцией с целью максимального восстановления поврежденных тканей [1]. Упрощенная формула воспалительной реакции включает 5 известных признаков, каждый из которых представляет собой проявление сосудистой реакции в зоне воспаления — гиперемия, припухлость, боль, локальное повышение температуры, нарушение функции. В то же время следует признать, что воспаление нельзя отождествлять с сосудистой реакцией. На это обратили внимание уже классики теории воспаления — И.И. Мечников и П. Эрлих.

Поскольку сосудистая воспалительная

реакция формировалась у животных параллельно развитию теплокровности, И.И. Мечников в своих публикациях задает читателю риторический вопрос: разве воспаление не существует у рыб и более низших животных, не обладающих теплокровностью? [2] Далее И.И. Мечников доказывает, что принципиальным и наиболее древним (уже у простейших) процессом, на основе которого развивается воспаление, является фагоцитоз. Мечниковской теории фагоцитоза П. Эрлих, разработавший метод цитологических окрасок, противопоставлял гипотезу о дегрануляции воспалительных клеток, которую он наблюдал в клетках миелоидного ряда. Синтез обеих теорий впоследствии позволил обосновать концепцию врожденного иммунитета, носителями которого являются различные фагоциты (нейтрофилы, макрофаги, дендритные клетки и др.).

Клетки врожденного иммунитета способны реагировать на групповые лиганды, специфичные для родственных микробов и поврежденных клеток организма. Система врожденного иммунитета в рамках физиологической реакции не реагирует на собственные антигены. Недостаточность врожденного иммунитета проявляется в отсутствии иммунологической памяти и ограниченном наборе генетически закрепленных реакций.

Одновременно с трудами И.И. Мечникова и П. Эрлиха появились знаменитые публикации Л. Пастера, который продемонстрировал эффективность системы специфического иммунитета, основанного на реакциях В- и Т-лимфоцитов. Демонстрация высокой эффективности вакцинации против различных инфекций произвела глубокое впечатление на современников, после чего все внимание специалистов, занимающихся воспалительными заболеваниями, было переключено на систему специфического иммунитета. Н.Ф. Гамаля под впечатлением работ Л. Пастера писал, что “дни теории фагоцитоза И.И. Мечникова сочтены”.

Система специфического иммунитета

Для цитирования:
Рамеев В.В., Елисеев М.С., Моисеев С.В. Концепция аутовоспаления в генезе подагры и гиперурикемии. *Клиническая фармакология и терапия* 2019;28(2):28-33.
DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.

является достаточно поздним эволюционным приобретением и возникла только у млекопитающих. Главной новацией этой системы стало появление у лимфоцитов под влиянием антигенной стимуляции способности к реарранжировке генов, а возникшее в результате этого неограниченное число генетических вариаций позволило синтезировать индивидуальные антитела к любому антигену.

Эти открытия перевернули представления врачей о механизмах воспаления. В итоге в течение многих лет авторитетные руководства по патологии среди причин воспаления называли лишь три — инфекции, интоксикации и аутоиммунные процессы [3]. Под последними понимали развитие реакций против собственных антигенов, реализуемых главным образом аутореактивными Т-лимфоцитами и/или синтезом аутоантител В-лимфоцитами. Реакциям врожденного иммунитета придавали вспомогательное значение, считая их необходимыми лишь на этапе инициации воспаления и презентации антигена, в то время как специфическому иммунитету приписывали основное значение в развитии эффекторных реакций.

В последние два десятилетия отмечается повышение интереса к системе врожденного иммунитета в рамках новой теории аутовоспаления, под которым понимают самостоятельное развитие полноценных воспалительных реакций без участия Т и/или В-лимфоцитов, только за счет активации системы фагоцитов [4]. Чаще всего такие заболевания развиваются вследствие генетических мутаций. Таким образом, был объяснен патогенез ряда редких моногенных семейных периодических лихорадок: периодической болезни (мутации пирина), гипериммуноглобулинемии D (дефицит мевалонаткиназы), криопиринопатии (мутации криопирина у больных семейной холодовой крапивницей, синдромом Макла-Уэллса, NOMID-CINCA), TRAPS (мутации рецептора к фактору некроза опухоли альфа). В настоящее время таких моногенных аутовоспалительных заболеваний описано достаточно много. Несмотря на редкость этих состояний их изучение позволило открыть важнейший механизм аутовоспаления, реализуемый фагоцитами, в первую очередь, нейтрофилами — гиперсекрецию интерлейкина-1 вследствие формирования внутриклеточной макромолекулярной платформы — криопириновой инфламмосомы. Сборка инфламмосомы происходит в результате активации криопирина с последующим соединением с белками ASC, CARDINAL, каспазой-1. Основной функциональной задачей криопириновой инфламмосомы является активация каспазы-1, которая, в свою очередь, приводит к активации интерлейкина-1 [5].

Для криопиринопатий характерна спонтанная активация мутантного криопирина. При периодической болезни мутации пирина нарушают его способность контролировать сборку инфламмосомы, дефицит мевалонаткиназы приводит к недостаточной продукции изопреноидов, необходимых для фиксации инфламмосомы, и, вследствие этого, ее несвоевременной активации.

Несмотря на то, что существуют и другие механизмы аутовоспаления, криопириновая инфламмосомопатия является одним из наиболее частых механизмов [5].

В дальнейшем выяснилось, что при многих ревматологических и, в целом, воспалительных заболеваниях внутренних органов возможно сочетание различных гетерозиготных мутаций, вовлекающих аутовоспалительные механизмы. Такие заболевания относят к группе полигенных аутовоспалительных болезней. Эта ситуация оказалась достаточно частой в практике врачей, что делает по настоящему актуальным выделение аутовоспаления как самостоятельного варианта воспалительных заболеваний. К подобным заболеваниям относятся, в первую очередь, серонегативные спондилоартропатии (анкилозирующий спондилоартрит, псориазическая артропатия, болезнь Крона, хронический язвенный колит, синдром Стилла), интерстициальные болезни легких (саркоидоз, пневмокониоз и др.) и многие другие [5].

Оказалось, что аутовоспаление не всегда развивается вследствие генетической предрасположенности, существуют модели исключительно приобретенного механизма аутовоспалительного заболевания. Примером такой приобретенной инфламмосомопатии является подагра. Сама гиперурикемия как предпосылка подагры может быть генетически обусловленной [6], однако аутовоспалительная подагрическая атака развивается как генетически нормальная реакция на гиперурикемию, не связанная с мутациями. В этом случае активация инфламмосомы связана с тем, что криопирин является внутриклеточным рецептором, который реагирует на различные патогены, в том числе кристаллические структуры (кристаллы мочевой кислоты, холестерина), оказавшиеся в кровотоке или интерстиции [5]. Поскольку растворимость мочевой кислоты при физиологическом pH составляет 6,8 мг/дл, то предел растворимости мочевой кислоты может быть достигнут уже при нормальной ее концентрации и повышении температуры тела. В этом случае возможна трансформация растворенной мочевой кислоты в кристаллическую форму, что запускает активацию инфламмосомы в нейтрофилах и провоцирует атаку подагры [6]. Важным фактором, сдерживающим неконтролируемую кристаллизацию мочевой кислоты, является то, что плазма, обладая свойствами коллоидного раствора, повышает растворимость мочевой кислоты, а некоторые ее компоненты ингибируют образование кристаллов. По этой причине даже при повышенном уровне мочевой кислоты в крови у многих пациентов подагра не развивается. Тем не менее, это не исключает возможность активации инфламмосомы фагоцитов у лиц с гиперурикемией даже вне подагрической атаки, что создает предпосылки для персистенции субклинического аутовоспаления, являющегося важным фактором развития осложнений.

В течение последнего десятилетия было доказано, что гиперурикемия является независимым фактором риска артериальной гипертензии, фибрилляции пред-

сердий и сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциирована с сахарным диабетом, ожирением и хронической болезнью почек [7-12]. Это обосновывает правомочность включения гиперурикемии в состав метаболического синдрома и, следовательно, в группу факторов повышенного риска опасных сердечно-сосудистых осложнений [13].

Среди механизмов артериальной гипертензии у больных с гиперурикемией в первую очередь обсуждают блокаду продукции оксида азота [14-24], в результате чего снижается его системное вазодилатирующее действие, уменьшаются контроль пролиферативной активности гладких миоцитов стенок артерий и антитромбогенный эффект. Возникающее под влиянием этого повышение общего периферического сопротивления сосудов является мощным фактором активации ренин-ангиотензиновой системы с развитием артериальной гипертензии. Блокаду синтеза оксида азота у больных с гиперурикемией связывают с гиперпродукцией свободных перекисных радикалов, что, в свою очередь, обусловлено персистирующей субклинической активацией аутовоспалительных механизмов [14-24]. Н. Zheng и соавт. в опытах на кроликах показали, что гиперурикемия с высокой достоверностью коррелировала с уровнем ренина и ангиотензина II, а назначение лозартана приводило не только к нормализации активности ренина и ангиотензина II, но также к подавлению пролиферации гладких миоцитов [24]. Важным фактором подавления пролиферативной активности гладких миоцитов сосудов является также снижение концентрации адипонектина, которое коррелирует с гиперурикемией [25,26].

Кристаллы мочевой кислоты способны непосредственно повреждать эндотелий сосудов, что приводит к субэндотелиальной депозиции липидов и развитию атеросклероза. В исследовании случай-контроль (n=4884) уровень мочевой кислоты коррелировал с кальцификацией коронарных артерий, индекс которой позволял четко выявлять пациентов, относящихся к группе высокого риска летального исхода [27]. По данным китайских исследователей, проанализировавших 6347 больных ишемической болезнью сердца, наличие гиперурикемии повышает риск коронарной болезни в 2,76 раза [28]. Этот эффект реализуется через воспалительную индукцию оксидативного стресса и повреждение эндотелия кристаллами мочевой кислоты [28]. С гиперпродукцией воспалительных цитокинов, оксидативным стрессом М. Kuwabara и соавт. связывают и повышенный риск фибрилляции предсердий у больных с гиперурикемией [29,30].

Ассоциация гиперурикемии с инсулинрезистентностью и нарушениями обмена углеводов также может объясняться действием свободных перекисных радикалов, продуктов оксидативного стресса активированных нейтрофилов, блокадой продукции оксида азота, активацией криопириновой инфламмосомы в самих бета-клетках островков Лангерганса с их последующим апоптозом. Сходные процессы наблюдают также в гепа-

тоцитах, что приводит к жировой дистрофии печени [31,32].

Таким образом, в настоящее время сопутствующие гиперурикемии состояния хорошо обоснованы. Имеются достаточные причины предполагать, что они во многом обусловлены хронической субклинической воспалительной активностью, патогенез которой объясняют аутовоспалительной инфламмасомопатией, сопровождающейся гиперпродукцией интерлейкина-1. В этой связи одним из основных способов предотвращения артериальной гипертензии и атеросклероза у больных с гиперурикемией и подагрой является проведение длительной противовоспалительной терапии с обязательным подавлением активности интерлейкина-1.

В лечении инфламмасомопатий, в том числе полигенных, таких как синдром Стилла, высокой эффективностью обладают ингибиторы интерлейкина-1, в особенности канакинумаб, оказывающий пролонгированное действие. При подагре также имеется опыт применения этого препарата. Среди пациентов с противопоказаниями, непереносимостью или резистентностью к традиционным нестероидным противовоспалительным средствам или колхицину проведено два многоцентровых контролируемых рандомизированных исследования, которые показали высокую эффективность канакинумаба в предотвращении приступов подагры [32-34].

Рекомендованная доза препарата у взрослых составляет 150 мг, препарат вводят однократно подкожно во время приступа подагрического артрита. Для достижения максимального эффекта канакинумаб необходимо вводить как можно раньше после начала приступа подагрического артрита. У пациентов с положительным ответом на терапию препаратом при необходимости продолжения лечения повторное введение канакинумаба возможно не ранее чем через 12 недель после предыдущей инъекции. Оптимизацию контроля гиперурикемии следует проводить с помощью соответствующих противовоспалительных препаратов.

В редких случаях у больных, способных синтезировать амилоидогенный вариант белка острой фазы воспаления SAA, подагра может осложниться вторичным AA-амилоидозом. Такое осложнение может свидетельствовать о том, что у пациента даже вне приступа подагры сохраняется высокая острофазовая субклиническая активность. Однако скорее можно ожидать, что течение подагры у этих пациентов будет характеризоваться тяжелым многосуставным поражением с развитием деформаций и многочисленных тофусов. Единственным способом остановить прогрессирование амилоидоза у таких пациентов является длительное многолетнее лечение ингибитором интерлейкина-1. Приводим такое наблюдение из собственной практики.

Больной Т., 66 лет, в течение многих лет страдает артериальной гипертензией 3 степени, регулярно антигипертензивные средства не принимает. Шесть лет назад впервые развился острый артрит левого голено-

стопного сустава, диагностирована подагра. В дальнейшем к врачам не обращался, периодически повторялись острые приступы артрита, преимущественно поражались крупные суставы ног, однако неоднократно вовлекались и суставы рук, в том числе мелкие, нередко развивался олигоартрит. Самостоятельно принимал диклофенак. Год назад участились приступы до 2-3 раз в месяц, отметил ограничение подвижности кистей. При рентгенографии кистей и ультразвуковом исследовании выявлены признаки хронической тофусной подагры. В крови сохранялся высокий уровень мочевой кислоты в крови (650-700 мкмоль/л). Назначен колхицин 1 мг/сут.

В связи с выявленной протеинурией 8-12 г/сут и снижением фильтрационной функции почек (сывороточный креатинин 129,4 мкмоль/л, скорость клубочковой фильтрации 47,4 мл/мин) проведена биопсия почки. На фоне диффузного глобального гломерулосклероза преимущественно по ходу сосудов почек выявлены конгофильные массы, обладающие свойством двойного лучепреломления в поляризованном свете. Диагностирован амилоидоз. Отсутствие моноклональной гамма пати по результатам иммунохимического исследования с применением высокочувствительных методов исключало AL-тип амилоидоза. Нефропатический вариант амилоидоза, высокие уровни C-реактивного белка (35 мг/л) и наличие хронического подагрического полиартрита позволили диагностировать AA-амилоидоз. Проведено тщательное обследование для исключения паранеопластической природы амилоидоза – эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, мультиспиральная компьютерная томография органов грудной клетки и брюшной полости.

К лечению колхицином 1 мг/сут добавлен канакинумаб 150 мг, возобновлено лечение аллопуринолом 100 мг/сут. Через год после начала лечения канакинумабом купирован нефротический синдром, протеинурия снизилась до 0,67-1,4 г/л, функция почек не ухудшилась. Приступы подагры не повторялись, нормализовался уровень C-реактивного белка, улучшилась подвижность в суставах кистей, заметно уменьшился в размерах тофус в области левого запястья.

Представленное наблюдение демонстрирует современные возможности эффективного лечения AA-амилоидоза. Применение канакинумаба позволило не только купировать нефротический синдром, но и задержать прогрессирующее ухудшение функции почек, которое потребовало бы назначения почечной заместительной терапии. Пожалуй, наиболее приемлемой схемой для длительной терапии следует признать колхицин 1-2 мг/сут, при неэффективности которого следует обсуждать необходимость назначения канакинумаба.

Представленное наблюдение показывает также необходимость комплексной терапии у больных подагрой. Только противовоспалительное лечение эффективно снижает риск повторных подагрических атак, однако не дает возможность остановить прогрессирование – у

пациентов может усугубиться эрозивная артропатия, продолжиться рост тофусов, что, в итоге, способствует ухудшению функции суставов. Поэтому лечение больного подагрой и гиперурикемией обязательно должно включать мероприятия по снижению уровня мочевой кислоты в крови и тканях [6].

Традиционным способом снижения уровня мочевой кислоты в крови является соблюдение гипопуриновой диеты, так как мочевая кислота является продуктом метаболизма пуриновых оснований. Однако соблюдение низкопуриновой диеты в большинстве случаев не является достаточным для достижения целевого уровня мочевой кислоты, поэтому проведение адекватной лекарственной терапии – основа успеха лечения заболевания [35]. Трудность соблюдения диеты связана со значительным изменением образа жизни – отказом от алкоголя, резким ограничением базовых продуктов питания (мясо), что является неприемлемым для людей с гедонистическим складом личности. Не менее важной причиной недостаточной эффективности диеты является также то, что баланс поступления и выведения мочевой кислоты в первую очередь обусловлен ограничениями в экскреции мочевой кислоты почками (две трети экскретируемой мочевой кислоты выводится почками и одна треть – желудочно-кишечным трактом). Известно, что гиперурикемия развивается после длительного периода повышенной экскреции мочевой кислоты с мочой и является результатом декомпенсации механизмов ее выведения, что многими исследователями рассматривается как проявление почечной недостаточности. Во всяком случае любое выявление гиперурикемии следует рассматривать как возможный признак хронического уратного интерстициального нефрита.

Нормальная урикозурия составляет 620 ± 75 мг/сут (нормальный клиренс $8,7 \pm 2,5$ мл/мин, нормальная экскретируемая фракция мочевой кислоты $7,25 \pm 2,98\%$, или 6-8%), 91-95% профильтровавшейся мочевой кислоты подвергается реабсорбции в обмен на внутриклеточные анионы, наблюдается также небольшая тубулярная секреция мочевой кислоты. В итоге, в окончательной моче содержится только 3-10% от исходно профильтровавшегося количества мочевой кислоты. Гиперурикозурией считают мочевую экскрецию более 800 мг/сут у мужчин и более 750 мг/сут у женщин и связывают, главным образом, с нарушением реабсорбции мочевой кислоты [6].

Среди транспортеров, обеспечивающих реабсорбцию мочевой кислоты (URAT1, GLUT9, OAT4, OAT10), основное значение придают белку URAT1. Мутации, вызывающие полное отсутствие активности этого белка, приводят к практически полному прекращению реабсорбции мочевой кислоты. В этом случае экскретируемая фракция мочевой кислоты составляет 40-100%, а концентрация в крови в среднем снижается до критического уровня 0,93 мг/дл. Концентрации мочевой кислоты менее 1 мг/дл считают безопасными и ассоциированными с риском нефролитиаза и острого

почечного повреждения, вероятно, вследствие обструкции почечных канальцев преципитатами мочевой кислоты, спровоцированной физическими нагрузками. Среди причин острого почечного повреждения обсуждают также острую ишемию почек вследствие спазма почечных артерий, вызванного продукцией свободных перекисных радикалов. Наконец, повреждение почек может быть связано с избытком накопленных в цитоплазме тубулярного эпителия анионов, обладающих токсическими свойствами.

Активность URAT1 зависит от градиента натрия, создаваемого $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ азой, так как этот градиент определяет количество анионов, которое должно быть обменено на мочевую кислоту. Активность транспортера находится также в прямой зависимости от уровня в крови тестостерона и в обратной зависимости от концентрации эстрогенов. По-видимому, этим механизмом опосредуется более высокий риск гиперурикемии у мужчин и женщин в постменопаузальном периоде. Этот белок рассматривают как основную мишень для разработки урикозурической терапии [6].

GLUT9 является менее значимым транспортером мочевой кислоты, однако он также, наряду с URAT1, ассоциирован с риском гиперурикозурии и уратного нефролитиаза и почечной недостаточностью вследствие физических перегрузок [6]. Важно отметить, что гиперурикозурия, вызванная дисфункцией этого транспортера, нередко сочетается с глюкозурией и возникает при значительном потреблении фруктозы (это может быть одним из объяснений уратного нефролитиаза при злоупотреблении продуктами, содержащими фруктозу).

У больных подагрой экскретируемая фракция мочевой кислоты снижается до 3-5%, что и позволяет рассматривать снижение почечной экскреции как основной фактор развития гиперурикемии. Снижение экскреции мочевой кислоты может быть итогом повреждения тубулярного эпителия вследствие длительной гиперурикозурии или быть вызвано изначальным снижением секреции мочевой кислоты. Основным транспортером, обеспечивающим тубулярную секрецию мочевой кислоты, является ABCG2. Мутации в гене этого белка четко ассоциированы с гиперурикемией и риском подагры [6].

Традиционное медикаментозное лечение подагры и гиперурикемии базируется на применении ингибиторов ксантинооксидазы, которые останавливают деградацию пуринов на этапе ксантина и, тем самым, блокируют образование мочевой кислоты. К таким препаратам относятся аллопуринол и фебуксостат. Основными показаниями к применению этих препаратов являются подагра, уратный нефролитиаз, а также состояния, сопровождающиеся гиперпродукцией мочевой кислоты – синдром Леша-Нихана, хронические миелопролиферативные заболевания (синдром лизиса опухоли). Наиболее широко применяют аллопуринол. Лечение рекомендуется начинать с дозы 100 мг/сут с последующим ее увеличением каждые 2-4 недели вплоть до 800 мг/сут, пока не будет достигнут целевой уровень моче-

вой кислоты менее 6 мг/сут. При этом следует помнить о необходимости избегать высокой дозы аллопуринола у больных с почечной недостаточностью.

Другим ингибитором ксантинооксидазы является фебуксостат, который применяют для лечения подагры (но не бессимптомной гиперурикемии) в дозах 40-80-120 мг/сут при неэффективности или непереносимости аллопуринола. Выведение препарата преимущественно печенью позволяет использовать его у больных почечной недостаточностью. Фебуксостат слабо взаимодействует с другими медикаментами. Препарат особенно эффективен у больных с дисфункцией ABCG2-транспортера. В исследовании CARES частота сердечно-сосудистых событий при лечении фебуксостатом была несколько выше, чем при лечении аллопуринолом, хотя многие авторы указывают на ряд ограничений этого исследования [36-39].

В качестве второй линии терапии при неэффективности ингибиторов ксантинооксидазы используют урикозурические препараты – лезинурад, пробенецид и бензбромарон, которые блокируют реабсорбцию мочевой кислоты, подавляя активность URAT1. Увеличивая урикозурию, оба препарата могут провоцировать образование камней в системе мочевыделения, что требует эффективного защелачивания мочи.

В настоящее время проводится оценка и других препаратов, снижающих уровень мочевой кислоты, в частности препаратов уриказы и др.

Существенной проблемой в лечении больных подагрой является низкая приверженность больных к длительной терапии, как противовоспалительной, так и направленной на снижение уровня мочевой кислоты в крови. Многие пациенты продолжают нарушать гипопуриновую диету. Правильная организация работы с пациентом и проведение эффективных образовательных тренингов позволяют почти в 5 раз увеличить шансы достижения целевого уровня мочевой кислоты [40]. Способствует этому и проведение противовоспалительной терапии, в том числе применение колхицина и ингибиторов ИЛ-1 [41].

Конфликт интересов: нет.

1. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1995, 640 с.
2. Мечников И.И. Избранные произведения. М.: Издательство Академии наук СССР, 1950, 798с.
3. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 7th edition. Elsevier, 2004, 1504 p.
4. McDermott MF, Aksentjevich I, Galon J, et al. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell* 1999;97(1):133-44.
5. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nat Rev Rheumatol* 2011;7(2):82-4.
6. Benn CL, Dua P, Gurrell R, et al. Physiology of hyperuricemia and urate-lowering treatments. *Front Med* 2018;5(160).
7. Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol* 2014;10:654-61.
8. Essex MN, Hopps M, Bienen EJ, et al. Evaluation of the relationship between serum uric acid levels and cardiovascular events in patients with gout: a retrospective analysis using electronic medical record data. *J Clin Rheumatol* 2017;23:160-6.
9. Kuwabara M, Niwa K, Hisatome I, et al. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five year japanese cohort study. *Hypertension* 2017;69:1036-44.
10. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;231:137-42.

11. Kuwabara M, Bjornstad P, Hisatome I, et al. Elevated serum uric acid level predicts rapid decline in kidney function. *Am J Nephrol* 2017;45:330–7.
12. Bardin T, Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med* 2017;15:123.
13. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Метаболический синдром при подагре. Вестник Российской академии медицинских наук 2008;6:29–32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk* 2008;6:29–32 (In Russ.).]
14. Förstermann U, Xia N, Li H. Roles of vascular oxidative stress and nitric oxide in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2017;120:713–35.
15. Li P, Zhang L, Zhang M, et al. Uric acid enhances PKC-dependent eNOS phosphorylation and mediates cellular ER stress: a mechanism for uric acid-induced endothelial dysfunction. *Int J Mol Med* 2016;37:989–97.
16. Haque MM, Ray SS, Stuehr DJ. Phosphorylation controls endothelial nitric-oxide synthase by regulating its conformational dynamics. *J Biol Chem* 2016;291:23047–57.
17. Park JH, Jin YM, Hwang S, et al. Uric acid attenuates nitric oxide production by decreasing the interaction between endothelial nitric oxide synthase and calmodulin in human umbilical vein endothelial cells: a mechanism for uric acid-induced cardiovascular disease development. *Nitric Oxide* 2013;32:36–42.
18. Tassone EJ, Cimellaro A, Perticone M, et al. Uric acid impairs insulin signaling by promoting Enpp1 binding to insulin receptor in human umbilical vein endothelial cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018;9:98.
19. Choi YJ, Yoon Y, Lee KY, et al. Uric acid induces endothelial dysfunction by vascular insulin resistance associated with the impairment of nitric oxide synthesis. *FASEB J* 2014;28:3197–204.
20. Chao HH, Liu JC, Lin JW, et al. Uric acid stimulates endothelin-1 gene expression associated with NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells. *Acta Pharmacol Sin* 2008;29:1301–12.
21. Dubó S, Gallegos D, Cabrera L, et al. Cardiovascular action of insulin in health and disease: endothelial l-arginine transport and cardiac voltage-dependent potassium channels. *Front Physiol* 2016;7:74.
22. Turaihi AH, Bakker W, van Hinsbergh VW, et al. Insulin receptor substrate 2 controls insulin-mediated vasoreactivity and perivascular adipose tissue function in muscle. *Front Physiol* 2018;9:245.
23. Schwartz IF, Grupper A, Chernichovski T, et al. Hyperuricemia attenuates aortic nitric oxide generation, through inhibition of arginine transport, in rats. *J Vasc Res* 2011;48:252–60.
24. Zheng H, Li N, Ding Y, Miao P. Losartan alleviates hyperuricemia-induced atherosclerosis in a rabbit model. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;1(8):10428–1035.
25. Nishizawa T, Taniura T, Nomura S. Effects of febuxostat on platelet-derived microparticles and adiponectin in patients with hyperuricemia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2015;26:887–92.
26. Brzeska A, Sołtysiak M, Ziernak J, et al. Plasma adiponectin in hypertensive patients with and without metabolic syndrome. *Arterial Hypertension* 2018;22:29–36.
27. 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:e6565.
28. Lee JH, Han D, Ó Hartaigh B, et al. Warranty period of zero coronary artery calcium score for predicting all-cause mortality according to cardiac risk burden in asymptomatic Korean adults. *Circ J* 2016;80:2356–61.
29. Kuwabara M, Niwa K, Nishihara S, et al. Hyperuricemia is an independent competing risk factor for atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017;231:137–42.
30. Xu X, Du N, Wang R, et al. Hyperuricemia is independently associated with increased risk of atrial fibrillation: a meta-analysis of cohort studies. *Int J Cardiol* 2015;184:699–702.
31. 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;63:924–9.
32. Zhu Y, Hu Y, Huang T, et al. High uric acid directly inhibits insulin signaling and induces insulin resistance. *Biochem Biophys Res Commun* 2014;447:707–14.
33. Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839–48.
34. Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, et al. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1264–71.
35. Елисеев М.С., Барскова В.Г., Денисов И.С. Динамика клинических проявлений подагры у мужчин (данные 7-летнего проспективного наблюдения). *Терапевтический архив* 2015;87(5):10–5. [Eliseev MS, Barskova VG, Denisov IS. Changes of clinical manifestations of gout in males (the results of 7-year prospective follow-up. *Terapevticheskiy arkhiv* 2015;87(5):10–5 (in Russ.).]
36. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. *N Engl J Med* 2018;378(13):1200–10.
37. Bubb MR. Excess deaths upon cessation of xanthine oxidase inhibitors: the CARES data. *Arthritis Rheumatol* 2019 Apr 25. doi: 10.1002/art.40914. [Epub ahead of print].
38. Abeles AM, Pillinger MH. Limitations in assessing cardiovascular risk of febuxostat in patients with gout and cardiovascular morbidities: comment on the article by Choi et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jan 18. doi: 10.1002/art.40838. [Epub ahead of print].
39. Елисеев М.С. Сердечно-сосудистая безопасность фебуксостата. Анализ исследования CARES. Современная ревматология 2018;12(4):42–6. [Eliseev MS. Cardiovascular safety of febuxostat. Analysis of the CARES study. *Modern Rheumatology Journal* 2018;12(4):42–6 (In Russ.).]
40. Ramsubeik K, Ramrattan LA, Gurjit S, Singh JA. Effectiveness of healthcare educational and behavioral interventions to improve gout outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Musculoskel Dis* 2018;10(12):235–52.
41. Чикина М.Н. Профилактика приступов артрита при назначении уратнижающей терапии у больных подагрой. Научно-практическая ревматология 2018;56(6):760–6. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice* 2018;56(6):760–6 (In Russ.).]

Autoinflammation in the pathogenesis of gout and hyperuricemia

V.V. Rameev¹, M.S. Eliseev², S.V. Moiseev²

¹Tareev Clinic of Internal Diseases, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia, ²Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

An article reviews the current concepts of pathogenesis and management of gout and hyperuricemia. Available evidence suggests that complications of hyperuricemia, including arterial hypertension and metabolic syndrome, are partly related to persisting low-grade inflammation. Treatment for gout should include medications that reduce serum uric acid level and inhibit autoinflammation. The authors report a rare case of AA-amyloidosis in patient with chronic gout.

Key words. *Gout, hyperuricemia, hyperuricosuria, uric acid, inflammasome, interleukin-1, autoinflammation, canakinumab.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: V.V. Rameev. Tareev Clinic of Internal Diseases, Rossolimo, 11/5, Moscow 119435, Russia. vvrameev@mail.ru

To cite: Rameev VV, Eliseev MS, Moiseev SV. Autoinflammation in the pathogenesis of gout and hyperuricemia. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2). *Klinicheskaya farmakologiya i tera piya = Clin Pharmacol Ther* 2019;28(2):28–33. DOI 10.32756/0869-5490-2019-2-28-33.