

Факторы, влияющие на частоту приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получающих уратснижающую терапию (результаты пилотного ретроспективного исследования)

М.С. Елисеев, О.В. Желябина, Е.В. Панина

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
115522, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, 34а

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoye Highway, 34A

Контакты: Елисеев Максим Сергеевич,
elicmax@yandex.ru
Contacts: Maxim Eliseev,
elicmax@yandex.ru

Поступила 24.08.2023
Принята 16.04.2024

Подагра проявляется острыми приступами артрита, частота которых варьирует и непредсказуема.

Цель работы — выявление факторов, связанных с частотой приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получавших уратснижающую терапию (УСТ).

Материалы и методы. В ретроспективное когортное исследование были включены 116 пациентов (6 женщин, 110 мужчин) с подагрой, не получавшие УСТ; средний возраст $50,10 \pm 12,05$ года. Оценивались частота приступов артрита за последний год и наличие подкожных тофусов. Анализируемые факторы включали: факт употребления алкоголя; курение; индекс массы тела (ИМТ); артериальное давление (АД); наличие сопутствующих заболеваний; прием диуретиков. При лабораторном исследовании определялись уровни глюкозы, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ), рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ).

Результаты. Медиана длительности заболевания составила 9,2 [3,9; 15,8] года, числа приступов артрита в год — 5 [2; 6]; у 40% больных отмечалось ≥ 4 приступов артрита в год, у 33,6% — подкожные тофусы. Была выявлена слабая положительная корреляционная связь частоты обострений со значением диастолического АД (ДАД; $p < 0,001$), уровнем ГГТП ($p < 0,001$), КФК ($p = 0,120$) и СРБ сыворотки ($p = 0,040$). Сывороточный уровень МК коррелировал только с количеством подкожных тофусов ($p = 0,017$), но не с частотой приступов артрита ($p = 0,972$). Отмечалась статистически значимая ассоциация числа пациентов, имевших ≥ 4 приступов артрита, с наличием семейного анамнеза подагры (отношение шансов (ОШ) — 1,955; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,224–3,121; $p < 0,05$), тофусов (ОШ=1,746; 95% ДИ: 1,161–2,626; $p = 0,007$), употреблением алкоголя (ОШ=2,656; 95% ДИ: 1,766–3,994; $p < 0,001$), уровнем МК ≥ 540 мкмоль/л (ОШ=1,586; 95% ДИ: 1,041–2,416; $p = 0,031$). У принимающих диуретики приступы развивались чаще ($p < 0,001$).

Вывод. Частота приступов артрита у пациентов с нелеченной подагрой может быть связана с наличием подкожных тофусов, значением ДАД, сывороточным уровнем ГГТП, МК > 540 мкмоль/л, приемом диуретиков и алкоголя.

Ключевые слова: обострение, подагра, мочевая кислота, риск обострения, факторы риска, течение подагры, частота обострений

Для цитирования: Елисеев МС, Желябина ОВ, Панина ЕВ. Факторы, влияющие на частоту приступов артрита, у пациентов с подагрой, не получающих уратснижающую терапию (результаты пилотного ретроспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2024;62(3):280–285.

FACTORS AFFECTING THE FREQUENCY OF ARTHRITIS ATTACKS IN PATIENTS WITH GOUT NOT RECEIVING URATE-LOWERING THERAPY (RESULTS OF A PILOT RETROSPECTIVE STUDY)

Maxim S. Eliseev, Olga V. Zheliabina, Elena V. Panina

Gout manifests as acute arthritis attacks, the frequency of which varies and is unpredictable.

The aim of this study was to identify factors associated with the frequency of arthritis attacks in patients with gout who have not received urate-lowering therapy (ULT).

Materials and methods. A retrospective cohort study included 116 patients (6 females, 110 males) with gout, with a mean age of 50.1 ± 12.05 years, who were not receiving ULT. The frequency of arthritis attacks in the past year and the presence of subcutaneous tophi were evaluated. Analyzed factors included alcohol consumption, smoking, body mass index (BMI), blood pressure values, comorbidities, diuretic use, and laboratory tests, including serum levels of glucose, creatinine, creatine phosphokinase (CPK), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), uric acid (UA), C-reactive protein (CRP), and estimated glomerular filtration rate (eGFR).

Results. The mean disease duration was 9.2 [3.9; 15.8] years. The average number of arthritis attacks per year was 5 [2; 6], with ≥ 4 arthritis attacks per year observed in 40% of patients, and subcutaneous tophi present in 33.6%. A weak positive correlation was found between the frequency of exacerbations and systolic blood pressure ($p < 0.001$), serum GGT levels ($p < 0.001$), CPK levels ($p = 0.120$), and serum CRP levels ($p = 0.040$). Serum UA levels correlated only with the presence of subcutaneous tophi ($p = 0.017$), but not with the frequency of arthritis attacks ($p = 0.972$). OR > 4 attacks of arthritis was significant for: presence of heredity for gout — 1.955 (95% CI: 1.224–3.121; $p < 0.05$); presence of tophi — 1.746 (95% CI: 1.161–2.626; $p = 0.007$); alcohol consumption — 2.656 (95% CI: 1.766–3.994; $p < 0.001$); in the presence of a sUA level ≥ 540 $\mu\text{mol/l}$ — 1.586 (95% CI: 1.041–2.416; $p = 0.031$). Diuretics users had attacks more frequently ($p < 0.001$).

Conclusion. The frequency of arthritis attacks in untreated gout patients may be associated with the presence of subcutaneous tophi, systolic blood pressure values, serum GGT, uric acid levels (when > 540 $\mu\text{mol/L}$), diuretic use, and alcohol consumption.

Key words: exacerbation, gout, uric acid, risk of exacerbation, risk factors, course of gout, frequency of exacerbations

For citation: Eliseev MS, Zheliabina OV, Panina EV. Factors affecting the frequency of arthritis attacks in patients with gout not receiving urate-lowering therapy (results of a pilot retrospective study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2024;62(3):280–285 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2024-280-285

Введение

Подagra является наиболее распространенным артритом среди взрослого населения, который чаще всего проявляется либо в виде рецидивирующих остро развивающихся, но в течение нескольких дней/недель купирующихся приступов, моно-/олигоартрита, преимущественно нижних конечностей, либо, при прогрессировании заболевания, в виде хронического артрита, поражающего как мелкие, так и крупные суставы верхних и нижних конечностей с формированием тофусов [1–3]. Подагрический артрит оказывает значительное влияние на качество жизни (КЖ) пациента, связанное со здоровьем, а также на его продуктивность и способность функционировать [4, 5]. Так, в многовариантных моделях, прогнозирующих исходы на основе наличия тофусов и количества обострений у 620 пациентов с подагрой, после корректировки по возрасту, полу и времени, прошедшему с момента постановки диагноза, как обострения (≥ 4), так и тофусы (≥ 1) были связаны со снижением КЖ по суммарному счету физическое и психического компонентов и общей оценке состояния здоровья (для всех $p < 0,05$) [3].

Этиопатогенез подагры хорошо изучен: основной причиной ее возникновения является развитие гиперурикемии (ГУ) как одной из ключевых стадий заболевания. Однако хорошо известно, что повышение уровня мочевой кислоты (МК) в сыворотке встречается гораздо чаще, чем подагра, а это означает, что дополнительные факторы увеличивают риск развития как подагры, так и обострений заболевания. По мере увеличения уровня МК образуется больше кристаллов моноуратов натрия и повышается риск развития приступов артрита [6]. Таким образом, хроническая ГУ является важным фактором риска развития подагры, а также острых приступов артрита. Однако ее нельзя считать единственным фактором, определяющим развитие подагры и тяжесть ее течения.

Тяжесть подагры, включая частоту приступов артрита, ассоциируется с молодым возрастом, длительностью течения заболевания, полом (у женщин подагра встречается реже, но быстрее прогрессирует и протекает тяжелее), ожирением, употреблением алкоголя, сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями и обменными нарушениями, снижением функции почек и т. д. [7–9]. Наконец, на риск приступов артрита могут разнонаправлено, в зависимости от длительности их приема, влиять и уратснижающие препараты [10].

Целью нашей работы является анализ связи различных факторов, которые могут влиять на риск обострения у пациентов с подагрой, не получавших уратснижающую терапию (УСТ).

Материалы и методы

В одномоментное одноцентровое наблюдательное исследование включались пациенты с подагрой, обратившиеся в ФГБНУ «Научно-исследовательский

институт ревматологии им. В.А. Насоновой» в период с 01.09.2018 по 01.08.2023.

Критериями включения были возраст старше 18 лет, диагноз подагры, соответствующий критериям Американской коллегии ревматологов/Европейского альянса ревматологических ассоциаций (ACR/EULAR, American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology) 2015 г. [11]. Критериями не включения были прием уратснижающих препаратов на протяжении как минимум года на момент скрининга; постоянный прием нестероидных противовоспалительных препаратов и/или колхицина и/или глюкокортикоидов (не менее 1 месяца) до начала исследования.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом; все пациенты подписали информированное согласие.

Всем пациентам, прошедшим скрининг, проводился сбор анамнеза, включающий демографические данные (пол, возраст), наличие отягощенной наследственности по подагре, употребление алкоголя (≥ 1 условной единицы в неделю, что соответствует 10–12 г спирта) без уточнения количества и кратности, факт курения на момент опроса, соблюдение гипопуриновой диеты. Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле (отношение массы тела в килограммах к длине тела в метрах, возведенной в квадрат), уровень артериального давления (АД). Клиническая характеристика подагры включала определение частоты острых приступов артрита за предшествующий исследованию календарный год (наличие приступа определялось пациентом самостоятельно при соответствии следующим условиям: боль в суставе > 3 баллов из 10, горячий сустав на ощупь, припухлость сустава и оценка состояния как наличие приступа (≥ 3 из 4 условий) или боль > 3 баллов и оценка состояния как наличие приступа (оба условия) [12], наличие подкожных тофусов. Лабораторные исследования включали определение глюкозы, креатинина, креатинфосфокиназы (КФК), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ), мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ). Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ) вычислялась при помощи уравнения СКД-EPI.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.8 (ООО «Статтех», Россия). Для качественных признаков представлены абсолютные (n) и относительные (%) величины, для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили, $M \pm SD$. Направление и теснота корреляционной связи между двумя количественными показателями оценивались с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (при распределении показателей, отличным от нормального). Сравнение процентных долей при анализе четырехпольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия χ^2 Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого

явления менее 10). Общая классификация корреляционных связей: коэффициент корреляции >0,70 считался показателем сильной, или тесной, связи; 0,50–0,69 – средней, или заметной; 0,30–0,49 – умеренной; 0,20–0,29 – слабой связи. Сравнивались количество обострений за год и следующие показатели: наследственность по подагре, количество пораженных суставов за время болезни, прием алкоголя, курение, пол, использование гипопуриновой диеты, наличие подкожных тофусов, избыточного веса, мочекаменной болезни; сывороточного уровня МК ≥540 мкмоль/л, рентгенологических признаков подагры, ожирения.

Результаты

Характеристика включенных в исследование 116 пациентов с подагрой представлена в таблице 1.

Большинство пациентов были мужчинами, возраст пациентов варьировал от 25 до 78 лет. Ожирение было выявлено в 56% случаев. У 40% больных количество приступов артрита за предшествующий год было ≥4. Более чем

Таблица 1. Характеристика больных (n=116)

Показатели	Значения
Мужчины/женщины, n (%)	110/6 (94,8/5,2)
Возраст (годы), M±SD	50,10±12,05
Длительность подагры (годы), Me [25-й; 75-й перцентили]	9,2 [3,9; 15,8]
≥4 приступов артрита в год, n (%)	47 (40,5)
Наличие тофусов, n (%)	39 (33,6)
Частота приступов артрита за последний год, Me [25-й; 75-й перцентили]	5 [2; 6]
Курение, n (%)	23 (19,8)
Факт употребления алкоголя, n (%)	26 (22,4)
Прием диуретиков, n (%)	87 (75)
ИМТ (кг/м²), M±SD	30,2±4,4
ИМТ≥30 кг/м², n (%)	65 (56)
САД (мм рт. ст.), M±SD	138±19
ДАД (мм рт. ст.), M±SD	90,6±12,9
СРБ (мг/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	14,4 [4,2; 19,1]
Холестерин (ммоль/л), M±SD	5,65±1,37
Глюкоза (ммоль/л), M±SD	5,3±0,7
Креатинин (мкмоль/л), M±SD	101,53±31,15
ГГТП (ед/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	66,4 [11,2; 475,1]
ТГ (ммоль/л), M±SD	1,3±0,6
Щелочная фосфатаза (ед/л), M±SD	151,5±60,8
КФК (ед/л), Me [25-й; 75-й перцентили]	100,1 [56,2; 118,1]
рСКФ (мл/мин/1,73м²), M±SD	72,4±20,5
МК (мкмоль/л), M±SD	496,5±112,5

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; СРБ – С-реактивный белок; ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза; ТГ – триглицериды; КФК – креатинфосфокиназа; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации; МК – мочевая кислота

у каждого третьего пациента выявлялись подкожные тофусы, в 60% случаев – рентгенологические признаки подагры.

Ниже представлены результаты корреляционного анализа уровня МК в крови с другими клиническими и лабораторными параметрами (табл. 2).

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа исходного уровня мочевой кислоты с другими параметрами у пациентов с подагрой (n=116)

Показатели	Характеристика корреляционной связи с сывороточным уровнем МК, мкмоль/л		
	Коэффициент корреляции	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Возраст	0,136	Слабая	0,146
Частота обострений	–0,003	Нет связи	0,972
Количество тофусов	0,221	Слабая	0,017
ИМТ	0,110	Слабая	0,240
ДАД	0,522	Заметная	<0,001
САД	0,072	Нет связи	0,444
Глюкоза	0,117	Слабая	0,211
ГГТП	0,406	Умеренная	<0,001
Креатинин	0,109	Слабая	0,246
КФК	0,181	Слабая	0,120
Щелочная фосфатаза	–0,029	Нет связи	0,757
СРБ	0,191	Слабая	0,040
рСКФ	–0,021	Нет связи	0,550

Примечание: МК – мочевая кислота; ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ГГТП – γ-глутамилтранспептидаза; КФК – креатинфосфокиназа; СРБ – С-реактивный белок; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

По данным анализа, сывороточный уровень МК коррелировал с количеством подкожных тофусов, сывороточными уровнями СРБ и ГГТП, а также с ДАД, тогда как ассоциация между уровнем ГУ и частотой приступов артрита отсутствовала.

В сыворотке больных, употреблявших и не употреблявших алкоголь, уровень МК составлял 543±11 и 471±92 мкмоль/л соответственно (p=0,001).

Далее был проведен анализ взаимосвязи частоты обострений и различных количественных показателей, результаты которого представлены в таблице 3.

По данным анализа была выявлена слабая положительная корреляционная связь частоты обострений со значением ДАД и уровнем ГГТП (табл. 3). Частота обострений также прямо коррелировала с количеством тофусов, уровнями КФК и СРБ сыворотки, но корреляционная связь была слабой и статистически не значимой. Число приступов за год у пациентов, принимавших диуретики, было статистически значимо выше, чем у тех, кто их не принимал, его медиана составила соответственно 5 [3–11] и 3 [1–6] (p<0,001).

Вероятность развития ≥4 приступов артрита в год была статистически значимо выше при отягощенной наследственности по подагре (отношение шансов

Таблица 3. Результаты анализа корреляции частоты обострений с другими параметрами ($n=116$)

Показатели	Характеристика корреляционной связи с частотой приступов артрита, число в год		
	Коэффициент корреляции	Теснота связи по шкале Чеддока	r
Возраст	0,027	Нет связи	0,776
Количество тофусов	0,108	Слабая	0,252
ИМТ	-0,001	Нет связи	0,992
ДАД	0,266	Слабая	0,004
САД	0,057	Нет связи	0,541
ГГТП	0,297	Слабая	0,001
МК	-0,003	Нет связи	0,972
Креатинин	-0,004	Нет связи	0,962
КФК	0,119	Слабая	0,310
ЩФ	-0,080	Нет связи	0,401
СРБ	0,112	Слабая	0,232
СКФ	0,017	Нет связи	0,411

Примечание: ИМТ – индекс массы тела; ДАД – диастолическое артериальное давление; САД – систолическое артериальное давление; ГГТП – γ -глутамил-транспептидаза; МК – мочевая кислота; КФК – креатинфосфокиназа; ЩФ – щелочная фосфатаза; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации

(ОШ) – 1,955; 95%-й доверительный интервал (95% ДИ): 1,224–3,121; $p<0,05$), наличии тофусов (ОШ=1,746; 95% ДИ: 1,161–2,626; $p=0,007$), употреблении алкоголя (ОШ=2,656; 95% ДИ: 1,766–3,994; $p<0,001$), уровне МК в сыворотке крови ≥ 540 мкмоль/л (ОШ=1,586; 95% ДИ: 1,041–2,416; $p=0,031$).

Обсуждение

ГУ на сегодняшний день считается доказанным и важнейшим фактором риска развития подагры. Уже более века известно, что уровень МК выше точки насыщения может привести к образованию кристаллов уратов, отложения которых в полости суставов являют собой основное и необходимое условие для развития острых приступов артрита, а в дальнейшем – хронической тофусной подагры [13, 14]. Ещё в 2004 г. А. Shoji и соавт. [15], ретроспективно изучив данные историй болезни 267 пациентов с подагрой, имевших по крайней мере хотя бы один острый приступ подагрического артрита в анамнезе, сопоставили сывороточный уровень МК с частотой приступов. Вполне ожидаемо оказалось, что чем выше в данном исследовании был средний сывороточный уровень МК за 3-летний период наблюдения, тем большей была частота обострений подагры более чем через год после первого визита в клинику. Однако даже если концентрация МК сыворотки была ниже целевого уровня (<360 мкмоль/л), доля пациентов с рецидивирующими приступами подагры превышала 10%, и зависимость не была строго линейной. Более того, в течение первого года наблюдения вероятность приступов была выше у пациентов, принимавших уратснижающие препараты. Данный факт объясняется тем, что медикаментозное снижение уровня уратов в крови в краткосрочной перспективе приводит к увеличению частоты приступов подагры [16]. Это послужило причиной включения нами

в исследуемую выборку исключительно пациентов, не принимавших уратснижающие средства. Кроме того, исследование проводилось нами во внеприступный период, учитывая, что в течение острого приступа артрита сывороточный уровень МК резко снижается относительно такового во внеприступный период. По данным W. Umano и соавт. [17], эти различия довольно весомы: $7,5 \pm 1,4$ мг/дл во время острого приступа и $8,5 \pm 0,9$ мг/дл вне обострения ($p<0,0001$). Отличительной чертой нашей работы является и ретроспективный анализ частоты приступов после визита к врачу, так как в этом случае рекомендации не могут повлиять на течение заболевания, и анализировались, таким образом, исключительно пациенты с «естественным» течением подагры.

В нашем случае корреляция уровня урикемии с частотой приступов артрита отсутствовала, а вероятность частых (≥ 4 в год) приступов статистически значимо возрастала только при уровне МК сыворотки ≥ 540 мкмоль/л, что могло быть следствием влияния на частоту обострений иных факторов, среди которых особого внимания заслуживает СРБ, уровень которого в сыворотке крови прямо коррелировал со значением урикемии. Так как новая парадигма подагры трактует ее как острое, полностью прекращающееся и рецидивирующее, а хроническое, постепенно прогрессирующее воспаление, не прерывающееся и во внеприступный период [18], резонно предположить, что базовый уровень СРБ, отражающий наличие хронического воспалительного процесса, будет тем выше, чем тяжелее протекает заболевание. В нашем случае высокий уровень СРБ можно объяснить хроническим воспалительным процессом у пациентов с длительным (в среднем более 9 лет) и «естественным» течением заболевания (отсутствие УСТ). К. Yoshida и соавт. [19] постфактум проанализировали причинно-следственные связи между применением канакинумаба (исследование CANTOS (Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcome Study)) и риском развития приступов подагрического артрита у 9 221 пациента без подагры и 747 пациентов с подагрой. Оказалось, что в подгруппе подагры относительный риск (ОР) приступа артрита при сравнении канакинумаба с плацебо составил 0,58 (95% ДИ: 0,36–0,95), при этом изменение уровня СРБ было хорошим биомаркером положительного эффекта лечения (косвенный эффект, рассчитанный по уровню СРБ был защитным, пропорциональная оценка эффективности составила 31%, а при использовании распределения Вейбулла – 47%). Важно, что по результатам CANTOS превентивная эффективность канакинумаба в отношении приступов артрита не зависела от исходного уровня МК сыворотки как у пациентов с наличием подагры, так и среди пациентов с отсутствием анамнестических данных о приступах артрита (то есть с исходным отсутствием подагры), при этом препарат на уровень МК крови влияния не оказывал [20]. Еще одним интересным фактом являются данные уже цитированного исследования, результаты которого свидетельствовали о корреляции между снижением уровня МК сыворотки во время приступа и уровнем СРБ ($r=0,762$; $p<0,0001$), при этом воспалительный процесс ассоциировался с увеличением экскреции МК [17].

Не стало неожиданностью и наличие продемонстрированной нами связи между уровнем ГГТП сыворотки и частотой приступов. W. Liu и соавт. [21] проанализировали несколько простых, доступных маркеров (рСКФ,

почечная гипоксакция МК, уровень МК, ГГТП, глюкозы, триглицеридов, аланинаминотрансферазы (АЛТ), общего билирубина, холестерина липопротеидов высокой плотности сыворотки крови и рН мочи) в отношении возможной связи с тофусной формой подагры (тофусы выявлялись при общем осмотре и по данным ультразвукового исследования). Наличие тофусов независимо коррелировало с рСКФ, содержанием МК, ГГТП и АЛТ, а лучшим маркером для дифференциации безтофусной и тофусной подагры было соотношение ГГТП/АЛТ, которое коррелировало с длительностью ГУ. Известная как биомаркер гепатобилиарных заболеваний, ГГТП также принимает участие в окислительно-восстановительных процессах как вне, так и внутри клетки, участвуя в патогенезе сердечно-сосудистых и других заболеваний, являясь маркером метаболических нарушений в рамках метаболического синдрома (МС) [22, 23]. Связь же МС, его компонентов и функции почек с ГУ, подагрой и тяжестью ее течения, включая частоту приступов артрита, напротив, известна довольно давно [9, 24]. Она прослеживалась и в нашей работе в виде выявленной прямой корреляции уровня МК сыворотки, а также частоты приступов артрита со значением ДАД. Слабая прямая корреляция была также установлена для сывороточного уровня МК с уровнем гликемии натощак и ИМТ, но она не была статистически значимой.

Наименее понятной, но заслуживающей внимания можно считать выявленную нами ассоциацию концентрации МК сыворотки и частоты приступов артрита с уровнем КФК, хотя теснота связи по шкале Чеддока была слабой и также не являлась статистически значимой. Тем не менее, есть данные крупнейшего популяционного исследования, демонстрирующего положительную, не зависящую от других факторов, корреляцию между сывороточными уровнями МК и КФК как у мужчин, так и у женщин. У последних было рассчитано пороговое значение МК, оказывающее влияние на уровень КФК, составившее 428,3 мкмоль/л ($p=0,039$). Важно, что хотя данное значение и соответствует гиперурикемии, но связь между показателями была в виде перевернутой U-образной кривой, что затрудняет однозначную интерпретацию результатов [25].

Предикторная роль в отношении частоты приступов артрита не была нами установлена для такого кажущегося незлыблемым фактора, как высокопуриновая диета. Следует уточнить, что хотя риск частых приступов артрита у принимающих алкоголь был выше, представляемые пациентами сведения о приеме алкоголя часто субъективны и не всегда достоверны [26], влияние нарушений диеты и употребление

спиртных напитков, скорее, могут быть триггерами конкретного приступа [27]. Они, вероятнее всего, не являются определяющими для течения подагры [28, 29], тем более что пищевые пристрастия у пациентов с подагрой и бессимптомной ГУ, по крайней мере в отношении мясных продуктов, схожи [30]. Следует, однако, отметить, что сывороточный уровень МК при употреблении алкоголя даже от 2 условных единиц в день был намного выше, чем у совсем не употребляющих алкоголь ($p=0,001$).

Наконец, еще одной причиной высокой частоты приступов артрита был прием диуретиков, что, с точки зрения влияния на прогрессирование подагры, совпадает с результатами других работ: например, по данным N. Dalbeth и соавт. [31], наличие тофусов при подагре ассоциируется с симптоматикой заболевания (более высокой частотой приступов артрита, интенсивностью боли, частым приемом симптоматических средств (колхицина, глюкокортикоидов)), а также с приемом диуретиков и рСКФ, но не с уровнем МК сыворотки.

Таким образом, несмотря на наличие многочисленных данных о факторах риска подагры и триггерах острых приступов артрита, до сих пор невозможно предугадать, как будет протекать заболевание в каждом конкретном случае, и условно выделить пациентов, у которых приступы будут развиваться чаще и болезнь прогрессировать быстрее. При этом рассматривать сывороточный уровень МК в качестве единственного маркера быстрого прогрессирования заболевания (высокой частоты приступов) как минимум неверно. В этом отношении могут быть полезны такие показатели, как ГГТП, прием диуретиков и алкоголя, повышение ДАД и, возможно, маркеры хронического воспаления (СРБ), КФК. Необходимо проведение дальнейших исследований в данном направлении.

Работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка междисциплинарной персонализированной модели оказания помощи пациентам с аутовоспалительными дегенеративными заболеваниями» (№ 1021051403074-2).

Прозрачность исследования

Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abhishek A, Valdes AM, Zhang W, Doherty M. Association of serum uric acid and disease duration with frequent gout attacks: A case-control study. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016;68(10):1573-1577. doi: 10.1002/acr.22855
2. Елисеев МС. Классификационные критерии подагры (рекомендации ACR/EULAR). *Научно-практическая ревматология*. 2015; 53(6): 581-585. [Eliseev MS. Gout classification criteria (ACR/EULAR guidelines). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologiya = Rheumatology Science and Practice*. 2015;53(6):581-585 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2015-581-585
3. Khanna PP, Nuki G, Bardin T, Tausche AK, Forsythe A, Goren A, Vietri J, et al. Tophi and frequent gout flares are associated with impairments to quality of life, productivity, and increased healthcare resource use: Results from a cross-sectional survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2012;10:117. doi: 10.1186/1477-7525-10-117
4. Кузьмина АП, Лазаренко ОН. Показатели качества жизни и функционального статуса больных артериальной гипертензией с коморбидной подагрой. *Семейная медицина*. 2019;82(2):89-93. [Kuzmina AP, Lazarenko NE. Indicators of quality of life and functional status of patients with arterial hypertension and gout. *Family Medicine*. 2019;82(2):89-93 (In Russ.)]. doi: 10.30841/2307-5112.2.2019.175658
5. Singh JA, Strand V. Gout is associated with more comorbidities, poorer health-related quality of life and higher healthcare utilisation in US veterans. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(9):1310-1316. doi: 10.1136/ard.2007.081604

6. Dalbeth N, Phipps-Green A, Frampton C, Neogi T, Taylor WJ, Merriman TR. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: An individual participant data analysis. *Ann Rheum Dis*. 2018;77(7):1048-1052. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212288
7. Neogi T, Chen C, Niu J, Chaisson C, Hunter DJ, Zhang Y. Alcohol quantity and type on risk of recurrent gout attacks: An internet-based case-crossover study. *Am J Med*. 2014;127(4):311-318. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.019
8. Елисеев МС, Чикаленкова НА, Барскова ВГ. Клинические особенности подагры у женщин: результаты сравнительного исследования. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(2):178-182. [Eliseev MS, Chikalenkova NA, Barskova VG. Clinical features of gout in women: The results of a comparative study. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2014;52(2):178-182 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2014-178-182
9. Елисеев МС, Барскова ВГ. Метаболический синдром при подагре. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2008;6:29-32. [Eliseev MS, Barskova VG. Metabolic syndrome in gout. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;6:29-32 (In Russ.)].
10. Чикина МН. Профилактика приступов артрита при назначении уратснижающей терапии у больных подагрой. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(6):760-766. [Chikina MN. Prevention of arthritis attacks in the use of urate-lowering therapy in patients with gout. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2018;56(6):760-766 (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-760-766
11. Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, Fransen J, Schumacher HR, Berendsen D, et al. 2015 gout classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(10):2557-2568. doi: 10.1002/art.39254
12. Gaffo AL, Schumacher HR, Saag KG, Taylor WJ, Dinnella J, Outman R, et al. Developing a provisional definition of flare in patients with established gout. *Arthritis Rheum*. 2012;64(5):1508-1517. doi: 10.1002/art.33483
13. Brill JM, McCarty DJ. Studies on the nature of gouty tophus. *Ann Intern Med*. 1964;60:486-505. doi: 10.7326/0003-4819-60-3-486
14. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Kuwabara M, Merriman TR, Grainger R, et al. Gout, hyperuricemia, and crystal-associated disease network consensus statement regarding labels and definitions for disease elements in gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2019;71(3):427-434. doi: 10.1002/acr.23607
15. Shoji A, Yamanaka H, Kamatani N. A retrospective study of the relationship between serum urate level and recurrent attacks of gouty arthritis: Evidence for reduction of recurrent gouty arthritis with antihyperuricemic therapy. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):321-325. doi: 10.1002/art.20405
16. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, MacDonald PA, Eustace D, Palo WA, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med*. 2005;353(23):2450-2461. doi: 10.1056/NEJMoa050373
17. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, Nakajima H, Matsuda Y, Taniguchi A, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002;29(9):1950-1953.
18. Dalbeth N, Choi HK, Joosten LAB, Khanna PP, Matsuo H, Perez-Ruiz F, et al. Gout. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):69. doi: 10.1038/s41572-019-0115-y
19. Yoshida K, Glynn RJ, Choi HK, Everett BM, Li Y, MacFadyen JG, et al. Canakinumab's effect against subsequent gout flares and high-sensitivity C-reactive protein levels: A causal mediation analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2023;75(4):817-824. doi: 10.1002/acr.24832
20. Solomon DH, Glynn RJ, MacFadyen JG, Libby P, Thuren T, Everett BM, et al. Relationship of interleukin-1 β blockade with incident gout and serum uric acid levels: Exploratory analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med*. 2018;169(8):535-542. doi: 10.7326/M18-1167
21. Liu W, Song H, Man S, Li H, Gao S. Simple metabolic markers associated with tophaceous gout. *Clin Rheumatol*. 2021;40(12):5047-5053. doi: 10.1007/s10067-021-05861-x
22. Corti A, Belcastro E, Dominici S, Maellaro E, Pompella A. The dark side of gamma-glutamyltransferase (GGT): Pathogenic effects of an 'antioxidant' enzyme. *Free Radic Biol Med*. 2020;160:807-819. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.005
23. Громова МА, Цурко ВВ, Кисляк ОА, Дворников АС. Биохимические показатели крови у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией: предикторы артрита. *Лечебное дело*. 2022;3-4:64-70. [Gromova MA, Tsurko VV, Kislyak OA, Dvornikov AS. Biochemical parameters in blood of patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: Predictors of arthritis. *Lechebnoe delo*. 2022;3-4:64-70 (In Russ.)]. doi: 10.24412/2071-5315-2022-12919
24. Mackie SL, Dejaco C, Appenzeller S, Camellino D, Duftner C, Gonzalez-Chiappe S, et al. British Society for Rheumatology guideline on diagnosis and treatment of giant cell arteritis: Executive summary. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59(3):487-494. doi: 10.1093/rheumatology/kez664
25. Chen X, You J, Zhou M, Ma H, Huang C. The association between serum uric acid and creatine phosphokinase in the general population: NHANES 2015–2018. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):296. doi: 10.1186/s12872-023-03333-5
26. Барскова ВГ, Елисеев МС, Насонова ВА, Насонов ЕЛ. Алкоголь и клиническая картина у больных подагрой. *Современная ревматология*. 2007;1:37-42. [Barskova VG, Eliseev MS, Nasonova VA, Nasonov EL. Alcohol and the clinical picture of gout. *Modern Rheumatology Journal*. 2007;1:37-42 (In Russ.)].
27. Chen SY, Chen CL, Shen ML, Kamatani N. Trends in the manifestations of gout in Taiwan. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42(12):1529-1533. doi: 10.1093/rheumatology/keg422
28. Елисеев МС. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(2):129-133. [Eliseev MS. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2021;59(2):129-133 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-129-133
29. Nieradko-Iwanicka B. The role of alcohol consumption in pathogenesis of gout. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2022;62(25):7129-7137. doi: 10.1080/10408398.2021.1911928
30. Елисеев МС, Желябина ОВ, Черемушкина ЕВ. Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования). *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2023;7(7):445-451. [Eliseev MS, Zhelyabina OV, Cheremushkina EV. Frequency and quantity comparison of meat and fish products consumption in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia (preliminary data of the pilot study). *Russian Medical Inquiry*. 2023;7(7):445-451 (In Russ.)]. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-7-7
31. Dalbeth N, House ME, Horne A, Taylor WJ. Reduced creatinine clearance is associated with early development of subcutaneous tophi in people with gout. *BMC Musculoskelet Disord*. 2013;14:363. doi: 10.1186/1471-2474-14-363

Елисеев МС. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>

Желябина О.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>

Панина Е.В. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4383-9872>