

Бессимптомная гиперурикемия и подагра: различия метаболических нарушений и спектра сопутствующих заболеваний (данные пилотного исследования «случай-контроль»)

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

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: Панина Елена Владимировна,
buiipvybho@gmail.com
Contacts: Elena Panina,
buiipvybho@gmail.com

Поступила 16.02.2024
Принята 29.04.2025

Бессимптомная гиперурикемия (БГУ) и подагра характеризуются наличием повышенного уровня мочевой кислоты (МК). Есть ли различия между данными состояниями, помимо острых приступов артрита, характерных только для подагры, не известно.

Цель исследования — выявление различий в частоте сопутствующих заболеваний, обменных нарушений и пищевых привычках у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

Материал и методы. В одномоментное обсервационное исследование «случай-контроль» включено 202 человека: по 101 пациенту с БГУ и подагрой, сопоставимых по возрасту и полу. Обследование включало сбор анамнеза и данных медицинской документации о наличии сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа (СД2), нефролитиаза; осмотр и измерение антропометрических данных. Фиксировался прием лекарственных препаратов. Проведено анкетирование для оценки частоты потребления мяса, морепродуктов и алкоголя. В крови определяли уровни глюкозы, МК, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), креатинина, холестерина, С-реактивного белка (СРБ), скорости оседания эритроцитов по Вестергрену. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проведен по формуле CKD-EPI. Всем пациентам проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов для определения признаков синовита и депонирования кристаллов моноурата натрия (МУН).

Результат. У пациентов с подагрой чаще, чем при БГУ, выявлялись артериальная гипертензия (АГ) — у 86 (85,1%) и 53 (52,4%) пациентов соответственно ($p < 0,05$) и СД2 — у 12 (11,9%) и 4 (4,0%) пациентов соответственно ($p < 0,05$). В группе подагры было больше пациентов, принимающих алкоголь ≥ 1 раза в неделю ($p = 0,02$), тогда как частота потребления мяса и морепродуктов существенно не различалась. Среди больных подагрой было больше пациентов с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м². В группе подагры отмечалась статистически значимая прямая корреляция уровня МК с концентрацией АЛТ, креатинина, СРБ и обратная — между содержанием МК сыворотки и СКФ. При подагре УЗИ коленных суставов показало статистически значимо более частое, чем при БГУ, депонирование кристаллов МУН (у 46 (45,5%) и 17 (16,8%) пациентов соответственно; $p < 0,05$) и наличие синовита (у 37 (36,6%) и 14 (13,8%) пациентов соответственно; $p < 0,05$).

Выводы. Несмотря на кажущуюся общность подагры и БГУ, они имеют ряд различий. При подагре чаще выявляются АГ и СД2. Также у пациентов с подагрой отмечается статистически значимая прямая корреляция уровня МК с концентрацией АЛТ, креатинина и СРБ, в то время как СКФ обратно коррелировала с уровнем сывороточной МК. Среди пациентов с БГУ подобные корреляционные связи не обнаружены. Также при подагре статистически значимо более часто выявлялось депонирование кристаллов МУН. Употребление мясной и рыбной продукции не различалось в обеих группах.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, артрит

Для цитирования: Елисеев МС, Панина ЕВ, Желябина ОВ. Бессимптомная гиперурикемия и подагра: различия метаболических нарушений и спектра сопутствующих заболеваний (данные пилотного исследования «случай-контроль»). *Научно-практическая ревматология*. 2025;63(3):279–285.

ASYMPTOMATIC HYPERURICEMIA AND GOUT: ARE THERE ANY DIFFERENCES (DATA FROM A PILOT CASE-CONTROL STUDY)

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

Asymptomatic hyperuricemia (AH) and gout are characterized by the presence of elevated uric acid (UA) levels. It is not known whether there are differences between these conditions, beyond the acute attacks of arthritis unique to gout.

The aim — to identify differences in the frequency of concomitant diseases, metabolic disorders and dietary habits in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia.

Material and methods. A single-stage observational case-control study included 202 people: 101 patients each with AH and gout, matched by age and gender. The examination included collection of anamnesis and medical documentation data on the presence of cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus (T2DM), nephrolithiasis; inspection and measurement of anthropometric data. The intake of medications was recorded. A survey was conducted regarding the frequency of consumption of meat, seafood and alcohol. Blood levels of glucose, sUA, alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyltransferase (GGT), alkaline phosphatase (ALP), creatinine, cholesterol, C-reactive protein (CRP), and ESR according to Westergren were determined. GFR was calculated using the CKD-EPI formula. All patients underwent ultrasound examination of the knee joints to determine signs of synovitis and deposition of monosodium urate (MSU) crystals.

Result. In patients with gout, arterial hypertension (86 (85.1%) vs 53 (52.4%) patients, respectively; $p < 0.05$), T2DM (12 (11.9%) vs 4 (4.0%) patients, respectively; $p < 0.05$) were detected more often than in patients with AH. In the gout

group, there were more patients consuming alcohol ≥ 1 time per week ($p=0.02$), while there were no differences in the frequency of consumption of meat and seafood. Among patients with gout, there were more participants with $GFR < 60$ ml/min/1.73 m². In patients with gout, there was a significant direct correlation between the levels of UA and ALT, creatinine, CRP, and an inverse correlation between serum UA and GFR. Ultrasound of the knee joints showed a significantly more frequent deposition of MSU crystals (46 (45.5%) vs 17 (16.8%) patients, respectively; $p < 0.05$) and the presence of synovitis (37 (36.6%) vs 14 (13.8%) patients, respectively; $p < 0.05$) in the gout group.

Conclusions. Despite the apparent commonality of gout and AH, they have a number of differences. In gout, arterial hypertension and T2DM are more often detected. Also, in patients with gout, there is a significant direct correlation between the levels of sUA and ALT, creatinine, CRP, while GFR is inversely correlated with the level of serum sUA. Among patients with AH, such correlations were not found. Gout also predicts a statistically more frequent detection of MSU crystal deposits (45.5% vs 31.1% of patients). The intake of meat and fish products did not differ in both groups.

Key words: hyperuricemia, gout, arthritis

For citation: Eliseev MS, Panina EV, Zheliabina OV. Asymptomatic hyperuricemia and gout: Are there any differences (data from a pilot case-control study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2025;63(3):279–285 (In Russ.).

doi: 10.47360/1995-4484-2025-279-285

Введение

Подагра — хроническое аутовоспалительное заболевание, характеризующееся рецидивирующими приступами артрита, связанными с отложением кристаллов моноурата натрия (МУН). Хотя подагра может развиваться только у лиц с гиперурикемией (ГУ), это происходит лишь у незначительной части из них [1]. До сих пор не ясны ни причины, лежащие в основе трансформации бессимптомной ГУ (БГУ) в подагру, ни факторы, препятствующие этому.

Одна из гипотез предполагает последовательное прогрессирование БГУ исходно без наличия кристаллов в такую уже с выявляемыми кристаллами МУН, затем в подагру с рецидивирующими приступами артрита и, наконец, в хроническую тофусную подагру [2], однако проспективных исследований, ее подтверждающих, не было, а факторы, определяющие указанное прогрессирование от ГУ до тяжелых форм подагрического артрита, также почти не изучены. Очевидно, однако, что на каждом «этапе» эти факторы могут быть различны. Так, показательны результаты сравнительного метаболического анализа пациентов с подагрой, с БГУ и здоровых лиц, который продемонстрировал различия между всеми тремя группами, включая подагру и БГУ, подтверждая наличие у них особенностей метаболизма [3].

И подагре, и БГУ часто сопутствуют нарушения углеводного и липидного обменов, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), болезни почек, жировая дистрофия печени [4, 5]. Считается, что ГУ играет ведущую роль в генезе развития указанных сопутствующих ей патологий и оказывает негативное влияние на смертность — как общую, так и связанную с ССЗ [6]. Однако при подагре оба показателя смертности превышают значения соответствующих параметров при БГУ [7], вероятность наличия нарушений липидного обмена при подагре также выше [8], а максимальный риск рецидивов приступов артрита выявлен у пациентов с фенотипом подагры, характеризующимся самой большой частотой ССЗ, хронической болезни почек (ХБП) и онкопатологии [9].

Таким образом, не ясно, можно ли говорить о тождественном воздействии ГУ на организм в целом при наличии и отсутствии подагры.

Целью данного исследования является сравнительное изучение частоты сопутствующих заболеваний, обменных нарушений и пищевых привычек у пациентов с подагрой и бессимптомной гиперурикемией.

Материал и методы

В одномоментное обсервационное исследование «случай-контроль» было включено 202 пациента (101 пациент

с ГУ и 101 пациент с подагрой), сопоставимых по возрасту и полу.

Критерии включения:

- сывороточный уровень мочевой кислоты (МК) > 360 мкмоль/л на момент включения в исследование или 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.;

- возраст старше 18 лет;

- подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

- наличие иных, помимо подагры, воспалительных ревматических заболеваний;

- наличие онкологических заболеваний;

- беременность и/или лактация.

Пациентам, не соответствовавшим критериям подагры ACR/EULAR, при наличии сывороточного уровня МК > 360 мкмоль/л выставлялся диагноз БГУ.

Клиническое обследование пациентов включало сбор анамнеза и данных медицинской документации о наличии сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии (АГ), перенесенных инфарктах и инсультах, ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), сахарного диабета 2-го типа (СД2), нефролитиаза); осмотр и измерение антропометрических данных (рост, масса тела); вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле Кеттле. Фиксировался прием лекарственных средств: ингибиторов ксантиноксидазы, нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), колхицина, глюкокортикоидов (ГК), диуретиков, антигипертензивных и сахароснижающих препаратов. Проводилось анкетирование для определения частоты потребления мяса и мясных продуктов (≥ 1 раза в день или < 1 раза в день), рыбы и морепродуктов (≥ 1 раза в день или < 1 раза в день) и алкоголя (≥ 1 раза в неделю или < 1 раза в неделю).

Лабораторное обследование включало определение после 12-часового периода голодания уровней глюкозы, аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), МК, креатинина, холестерина (ХС), скорости оседания эритроцитов (СОЭ) по Вестергрену, С-реактивного белка (СРБ). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) был проведен по формуле CKD-EPI.

Всем пациентам проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) коленных суставов для определения

признаков синовита и депонирования кристаллов МУН, включая симптом двойного контура, вид метели, тофусы, на аппарате Voluson-I (Германия).

Статистический анализ

Статистический анализ данных проведен с помощью программы Statistica 13.5.0.17 (TIBCO Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n , %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независи-

мых групп по количественным признакам применяли критерий Манна — Уитни, при сравнении по качественным признакам — критерий χ^2 . Корреляционный анализ проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Общая характеристика включенных в исследование пациентов, а также сравнительная характеристика пациентов с подагрой и БГУ представлена в таблице 1.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Характеристика	Пациенты с БГУ ($n=101$)	Пациенты с подагрой ($n=101$)	p
Антропометрия			
Возраст (лет), $M \pm SD$	47,2 $\pm$ 14,1	49,1 $\pm$ 13,3	0,9
Мужчины, n (%)	82 (81,2)	82 (81,2)	1,0
Рост (м), $M \pm SD$	1,76 $\pm$ 0,1	1,76 $\pm$ 0,1	1,0
Вес (кг), $M \pm SD$	92,5 $\pm$ 18,7	93,0 $\pm$ 18,0	0,83
ИМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$), $M \pm SD$	29,6 $\pm$ 5,6	29,9 $\pm$ 5,1	0,92
Особенности питания и курение			
Курение, n (%)	21 (20,7)	35 (34,6)	0,03
Потребление мяса ≥ 1 раза в день, n (%)	28 (27,7%)	27 (26,7%)	0,87
Потребление рыбы ≥ 1 раза в день, n (%)	11 (10,8%)	5 (4,9%)	0,12
Прием алкоголя ≥ 1 раза в неделю, n (%)	31 (30,7%)	55 (54,5%)	0,02
Заболевания			
Длительность подагры (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	—	5,7 [2,8; 10,5]	-
Наличие тофусов, n (%)	—	31 (30,7)	-
Длительность ГУ (лет), Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,5 [1,5; 11,2]	—	-
АГ, n (%)	53 (52,4)	86 (85,1)	0,03
ИБС, n (%)	2 (2,0)	5 (5,0)	0,24
ОИМ, n (%)	2 (2,0)	3 (3,0)	0,65
ОНМК, n (%)	0 (0,0)	2 (2,0)	0,16
СД2, n (%)	4 (4,0)	12 (11,9)	0,04
Нефролитиаз, n (%)	3 (3,0)	6 (5,9)	0,37
Проводимая терапия, n (%)			
Диуретики	5 (5,0)	10 (9,9)	0,18
НПВП	70 (69,3)	78 (77,2)	0,20
Аллопуринол	4 (4,0)	42 (41,5)	0,01
Фебуксостат	—	13 (12,8)	-
Сахароснижающие препараты	2 (1,9)	4 (3,9)	0,41
Антигипертензивные препараты	28 (27,7)	30 (29,7)	0,76
Лабораторные данные			
Глюкоза (ммоль/л), $M \pm SD$	5,5 $\pm$ 1,33	5,6 $\pm$ 0,81	0,35
АЛТ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	23,8 [15,4; 29,4]	32,2 [19,3; 33,3]	0,17
АСТ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,6 [17,0; 27,3]	31,6 [18,0; 35,8]	0,40
ГГТ (Ед/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	33,2 [16,6; 37,0]	69,6 [29,0; 55,8]	0,04
ЩФ (Ед/л), $M \pm SD$	90,9 $\pm$ 28,4	95,7 $\pm$ 35,7	0,61
ХС (ммоль/л), $M \pm SD$	5,3 $\pm$ 1,1	5,4 $\pm$ 0,9	0,48
МК (мкмоль/л), $M \pm SD$	448,4 $\pm$ 64,8	518,1 $\pm$ 107,0	0,03
Креатинин (мкмоль/л), $M \pm SD$	89,7 $\pm$ 25,6	100,5 $\pm$ 25,9	0,03
СОЭ (мм/ч), Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,4 $\pm$ 2,6	22,1 $\pm$ 19,2	0,75
СРБ (мг/л), Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,1 [1,7; 9,9]	14,6 [2,8; 20,0]	0,03

Характеристика	Пациенты с БГУ (n=101)	Пациенты с подагрой (n=101)	p
Лабораторные данные			
СРБ > 5 мг/л, n (%)	27 (26,7)	39 (38,6)	0,07
СКФ (мл/мин/1,73 м ²), M±SD	82,9±21,3	76,6±21,5	0,20
СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	8 (7,9)	16 (15,8)	0,08
Данные УЗИ			
Депозиты МУН в коленных суставах, n (%)	17 (16,8)	46 (45,5)	0,01
Синовит, n (%)	14 (13,8)	37 (36,6)	0,01

Примечание: БГУ – бессимптомная гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; ГУ – гиперурикемия; АГ – артериальная гипертензия; ИБС – ишемическая болезнь сердца; ОИМ – острый инфаркт миокарда; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; СД2 – сахарный диабет 2-го типа; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; ХС – холестерин; МК – мочевая кислота; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; УЗИ – ультразвуковое исследование; МУН – моноурат натрия; полужирным выделены статистически значимые различия

Таблица 2. Корреляция уровня мочевой кислоты с демографическими и биохимическими показателями

Характеристика	Все пациенты (n=202)		Пациенты с БГУ (n=101)		Пациенты с подагрой (n=101)	
	r	p	r	p	r	p
Возраст	-0,072	0,534	-0,065	0,394	-0,063	0,860
ИМТ	0,094	0,282	0,088	0,213	0,094	0,62
Глюкоза	0,129	0,533	0,171	0,458	0,044	0,927
АЛТ	0,248	<0,050	0,158	0,059	0,242	<0,050
АСТ	0,217	<0,050	0,162	0,102	0,203	0,592
ГГТ	0,194	0,168	-0,073	0,760	0,125	0,545
ЩФ	0,144	0,059	0,060	0,942	0,276	0,058
Креатинин	0,264	<0,050	0,095	0,426	0,293	<0,050
СОЭ	0,143	0,151	0,175	0,352	0,112	0,219
СРБ	0,216	0,694	0,045	0,471	0,266	<0,050
СКФ	-0,154	<0,050	0,039	0,951	-0,249	<0,050

Примечание: БГУ – бессимптомная гиперурикемия; ИМТ – индекс массы тела; АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспартатаминотрансфераза; ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза; ЩФ – щелочная фосфатаза; СОЭ – скорость оседания эритроцитов; СРБ – С-реактивный белок; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; полужирным выделены статистически значимые различия

Как видно из представленных данных, ни ИМТ, ни частота ожирения в сравниваемых группах не различались. Пациенты с подагрой курили в 1,7 раза чаще ($p=0,03$), среди них была больше доля тех, кто часто (≥ 1 р/нед.) принимал алкоголь ($p=0,02$), тогда как частота потребления мяса и морепродуктов существенно не различалась. У пациентов с подагрой чаще, чем при БГУ, встречались СД2 и АГ, было больше лиц с СКФ < 60 мл/мин/1,73 м², а уровень ГГТ, СРБ, креатинина и МК был статистически значимо выше ($p < 0,05$).

Ожидаемо различалась частота приема уратснижающих препаратов в группах БГУ и подагры ($p < 0,01$). Отсутствие различий в сравниваемых группах по возрасту и полу было предопределено дизайном исследования.

УЗИ коленных суставов выявило статистически значимое различие частоты признаков депонирования кристаллов МУН и синовиита: пациенты с БГУ чаще имели интактные суставы.

Корреляция уровня МК с демографическими и биохимическими показателями представлена в таблице 2.

Как видно из таблицы, у пациентов с подагрой отмечалась статистически значимая прямая корреляция уровня МК с содержанием АЛТ, креатинина и СРБ, в то время как СКФ обратно коррелировала с концентрацией сывороточной МК. Обращает на себя внимание, что у пациентов с БГУ уровень МК не коррелировал ни с одним из рассматриваемых параметров.

Обсуждение

Данная работа – часть крупного проспективного исследования, направленного на выявление факторов, связанных с трансформацией БГУ в подагру. Задачи этого пилотного фрагмента – рассмотрение вопроса, эквивалентны ли БГУ и подагра как минимум в отношении сопутствующих им ССЗ и других коморбидных заболеваний, а также поиск ассоциирующихся с подагрой простых маркеров, которые могут быть в дальнейшем рассмотрены и изучены как возможные ее предикторы. При формировании выборки мы полностью нивелировали различия по возрасту и половой принадлежности в сравниваемых группах, что минимизирует возможность получения искаженных результатов. Однако данные о длительности БГУ и подагры получены путем анкетирования, что следует отнести к недостаткам работы.

Основным критерием, который позволяет нам разделять подагру и БГУ, является связанный с депонированием в суставах кристаллов МУН острый приступ артрита, который обязателен для подагры и не встречается при БГУ [10]. Очевидно, что этот признак, определяющий деление пациентов с ГУ на две отдельные нозологии, кодирующиеся в Международной классификации болезней 10-го пересмотра в разных разделах (подагра (M10) относится к болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани;

БГУ, ГУ без признаков артрита и подагрических узлов (Е79) — к нарушениям обмена веществ), вряд ли может быть единственной отличительной чертой подагры, особенно если рассматривать ее как «исход» БГУ. До сих пор не установлено, почему у большей части лиц с ГУ подагра никогда не разовьется, причем даже в случае максимально высоких уровней МК [1]. При этом подагра клинически гетерогенна и, помимо сывороточного уровня МК в крови, с развитием тяжелой тофусной подагры связаны и другие показатели (например, снижение СКФ, высокий уровень ГГТ и отношение ГГТ/АЛТ) [11]. Подагра и БГУ гетерогенны и этиологически, в их возникновении участвует множество факторов как внешней среды, так и генетических [12, 13], но не ясно, какие метаболические маркеры могут быть связаны с подагрой, а какие — с БГУ. Вполне возможно, что трансформация БГУ в подагру детерминирована и опосредована исключительно генетическими причинами [14], но объяснить высокую частоту ССЗ при подагре генетическими факторами, с ней связанными, пока невозможно [15]. Можно также предположить, что так как для развития острого воспаления при подагре одной МК недостаточно и необходимо участие других молекул, например свободных жирных кислот [16], связи между метаболическими нарушениями прослеживаются шире и не ограничиваются «помощью» отдельных веществ в развитии острого артрита.

Вполне ожидаемо, что распространенность ССЗ и других коморбидных заболеваний при подагре и БГУ в нашем исследовании оказалась высокой. Различия между ними характеризовались большей частотой СД2 и хронической болезни почек (ХБП) ≥ 3 -й стадии (СКФ < 60 мл/мин/1,73 м²) и АГ у пациентов с подагрой, тогда как частота других ССЗ в группах не различалась. Это подтверждает мнение, что, так как риск общей и сердечно-сосудистой смертности у таких пациентов выше популяционного, и при подагре, и при БГУ требуется систематическое обследование для выявления ССЗ и факторов риска их развития [17, 18].

Большой уровень креатинина крови и большая доля пациентов с ХБП 3–5-й стадии среди больных подагрой может быть отражением подагрической нефропатии, связанной с формированием в паренхиме почек кристаллов МУН. Так, в опыте на мышах функциональное состояние почек и их характеристика после эвтаназии у животных с БГУ не отличались от таковых у здоровых, тогда как у мышей со сформированной хронической кристаллической нефропатией (ГУ + гранулемы кристаллов МУН в почках) функция почек снижалась, морфологические изменения в них проявлялись наличием канальцевой обструкции, М1-подобного макрофагально-связанного интестинального воспаления и фиброза [17].

Также МК может проявлять диабетогенные свойства: потенцировать окислительный стресс и стимулировать экспрессию гена индуцибельной синтазы оксида азота, что неизбежно ведет к повреждению β -клеток поджелудочной железы, возникновению инсулинорезистентности и, как следствие, к СД2 [19]. В то же время общие факторы риска, например метаболический синдром (МС), АГ и ожирение, способствуют сосуществованию СД2 и подагры, а наличие хронического микрокристаллического воспаления делает эту связь еще более прочной [20], что нашло отражение в результатах нашего исследования. Если же рассматривать ГУ именно как один из причинных факторов развития МС и обменных нарушений в рамках синдрома, то, возможно, длительность ГУ и более ранний

ее «старт», а также наличие воспаления, связанного с отложением кристаллов при подагре, может быть одной из причин выявленных нами различий. Так, по нашим данным, вероятность выявления признаков депозитов кристаллов МУН в коленных суставах и синовиита при подагре была выше, чем при БГУ. ГУ обычно предшествует МС, а не наоборот [21]. До дебюта подагры МС при БГУ выявляется примерно в 10%, через 13 лет — уже в 40% случаев [22]. И, наконец, хотя индекс коморбидности Чарлсона выше популяционного к моменту дебюта подагры, от момента первого приступа подагрического артрита до появления новой коморбидности проходит в 2,5 раза меньше времени, чем в том же популяционном контроле, и различия по частоте коморбидных заболеваний относительно дебюта подагры только увеличиваются [23].

В целом статистически значимо более высокий уровень СРБ у пациентов с подагрой может быть обусловлен, с одной стороны, хроническим вялотекущим микрокристаллическим воспалением, в основе которого лежит провоспалительная активность кристаллов МУН [24], а с другой — наличием МС. Так, S.K. Sah и соавт. [25] выявили закономерность: пациенты с большим количеством компонентов МС демонстрировали более высокий уровень СРБ, особенно при наличии ГУ. Наконец, собственно хроническое воспаление, которое развивается, как нами было продемонстрировано, и при БГУ и при подагре, — доказанная, а возможно, и основная причина развития атеросклероза [26]. При этом резонно предположить, что чем больше выраженность воспаления, тем больший вклад в процесс атерогенеза оно вносит, и больший, чем при БГУ, уровень СРБ у пациентов с подагрой может быть основой различий и по частоте ССЗ между ними [7].

Это подтверждается результатом корреляционного анализа, показавшего, что концентрация СРБ, АЛТ, креатинина и СКФ коррелировали с уровнем МК при подагре, но не при БГУ. Аналогичный результат был получен J. Liang и соавт. [8]: если при подагре с уровнем МК сыворотки крови положительно коррелировали показатели, отражающие функцию почек, сывороточный уровень СРБ и АЛТ, то при БГУ подобная корреляция не обнаружена.

Сравнительный анализ особенностей питания, напротив, демонстрирует сопоставимую частоту употребления мясной и рыбной продукции в обеих группах, а у пациентов с подагрой — статистически значимо более частое употребление алкоголя. Значимость последнего в развитии приступа подагры была доказана еще в 1980-х гг. G.P. Rodnan [27], а также более поздним исследованием H.K. Choi и соавт. [28]: установлена не зависящая от других факторов ассоциация между приемом алкоголя и риском возникновения подагры, причем увеличение объема употребляемого алкоголя прямо пропорционально риску подагрической атаки. Возможно, помимо не рассматриваемых нами в рамках данного фрагмента работы генетических факторов, большая частота потребления алкоголя — одна из причин и большего уровня МК у пациентов с подагрой.

Заключение

Очевидным образом, как ГУ, основополагающий компонент подагры, так и БГУ являются патологическими состояниями, способствующими развитию различных сопутствующих отклонений, вероятно, посредством реализации

провоспалительного потенциала МК. Стоит отметить, что БГУ в силу ряда причин, требующих тщательного изучения, прогностически более благоприятна по сравнению с симптоматической подагрой. Но несмотря на это, БГУ стоит рассматривать как инициальную стадию подагры, то есть состояние, которое потенциально ведет к формированию типичного «подагрического» симптомокомплекса.

Статья подготовлена в рамках фундаментального научного исследования по теме «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с со-

стоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой ткани» (№ 125020501433-4).

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. 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 написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Perez-Ruiz F, Dalbeth N, Bardin T. A review of uric acid, crystal deposition disease, and gout. *Adv Ther*. 2015;32(1):31-41. doi: 10.1007/s12325-014-0175-z
3. Liu S, Liu Y, Wu X, Liu Z. 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. doi: 10.1186/s13018-023-04240-3
4. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ, Дупляков ДВ, Ефанов АЮ, Жернакова ЮВ, и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014;10(2):153-159. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonov GV, Duplyakov DV, Efanov AY, Zhernakova YUV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2014;10(2):153-159 (In Russ.)]. doi: 10.20996/1819-6446-2014-10-2-153-159
5. 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. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2008;6:26-32 (In Russ.)].
6. Del Pinto R, Viazzi F, Pontremoli R, Ferri C, Carubbi F, Russo E. The URRAH study. *Panminerva Med*. 2021;63(4):416-423. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04357-3
7. Kuo CF, See LC, Luo SF, Ko YS, Lin YS, Hwang JS, et al. Gout: An independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):141-146. doi: 10.1093/rheumatology/kep364
8. Liang J, Jiang Y, Huang Y, Song W, Li X, Huang Y, et al. The comparison of dyslipidemia and serum uric acid in patients with gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study. *Lipids Health Dis*. 2020;19(1):31. doi: 10.1186/s12944-020-1197-y
9. Liu S, Sun H, Yang S, Liang N, Gao Y, Qu S, et al. Clustering of gout-related comorbidities and their relationship with gout flares: A data-driven cluster analysis of eight comorbidities. *J Endocrinol Invest*. 2024;47(5):1119-1128. doi: 10.1007/s40618-023-02224-y
10. Bursill D, Taylor WJ, Terkeltaub R, Abhishek A, So AK, Vargas-Santos AB, et al. Gout, Hyperuricaemia and Crystal-Associated Disease Network (G-CAN) consensus statement regarding labels and definitions of disease states of gout. *Ann Rheum Dis*. 2019;78(11):1592-1600. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215933
11. 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
12. Nian YL, You CG. Susceptibility genes of hyperuricemia and gout. *Hereditas*. 2022;159(1):30. doi: 10.1186/s41065-022-00243-y
13. Choi HK, Mount DB, Reginato AM; American College of Physicians; American Physiological Society. Pathogenesis of gout. *Ann Intern Med*. 2005;143(7):499-516. doi: 10.7326/0003-4819-143-7-200510040-00009
14. Merriman TR. An update on the genetic architecture of hyperuricemia and gout. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):98. doi: 10.1186/s13075-015-0609-2
15. Yang Q, Köttgen A, Dehghan A, Smith AV, Glazer NL, Chen MH, et al. Multiple genetic loci influence serum urate levels and their relationship with gout and cardiovascular disease risk factors. *Circ Cardiovasc Genet*. 2010;3(6):523-530. doi: 10.1161/CIRCGENETICS.109.934455
16. Pei L, Xie L, Wu J, Zhang H, Zhang X. Study on the relationship between FFA and gout flare. *Clin Rheumatol*. 2020;39(4):1251-1255. doi: 10.1007/s10067-019-04903-9
17. Kuo CF, Luo SF. Gout: Risk of premature death in gout unchanged for years. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):200-201. doi: 10.1038/nrrheum.2017.27
18. Maloberti A, Mengozzi A, Russo E, Cicero AFG, Angeli F, Agabiti Rosei E, et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA). The results of the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) project: A focus on hyperuricemia in relation to cardiovascular and kidney disease and its role in metabolic dysregulation. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2023;30(5):411-425. doi: 10.1007/s40292-023-00602-4
19. Ghasemi A. Uric acid-induced pancreatic β -cell dysfunction. *BMC Endocr Disord*. 2021;21(1):24. doi: 10.1186/s12902-021-00698-6
20. Желябина ОВ, Елисеев МС, Глухова СИ, Насонов ЕЛ. Факторы, влияющие на развитие сахарного диабета 2-го типа у пациентов с подагрой (результаты многолетнего проспективного исследования). *Научно-практическая ревматология*. 2022;60(3):374-380. [Zheliabina OV, Eliseev MS, Glukhova SI, Nasonov EL. Contributing factors of diabetes mellitus among patients with gout (results of the long-term prospective study). *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia = Rheumatology Science and Practice*. 2022;60(3):374-380 (In Russ.)]. doi: 10.47360/1995-4484-2022-374-380
21. Cicero AFG, Fogacci F, Giovannini M, Grandi E, Rosticci M, D'Addato S, et al. Serum uric acid predicts incident metabolic syndrome in the elderly in an analysis of the Brisighella Heart Study. *Sci Rep*. 2018;8(1):11529. doi: 10.1038/s41598-018-29955-w
22. Hernández-Cuevas CB, Roque LH, Huerta-Sil G, Rojas-Serrano J, Escudero A, Perez LL, et al. First acute gout attacks commonly precede features of the metabolic syndrome. *J Clin Rheumatol*. 2009;15(2):65-67. doi: 10.1097/RHU.0b013e31819c0dba
23. Kuo CF, Grainge MJ, Mallen C, Zhang W, Doherty M. Comorbidities in patients with gout prior to and following diagnosis: Case-control study. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(1):210-217. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206410
24. Черемушкина ЕВ, Елисеев МС. Гиперурикемия и подагра: влияние на костный метаболизм и суставной хрящ (обзор литературы). *Ожирение и метаболизм*. 2022;19(3):348-

357. [Cheremushkina EV, Eliseev MS. Hyperuricemia and gout: Effects on bone and articular cartilage (literature review). *Obesity and Metabolism*. 2022;19(3):348-357 (In Russ.)]. doi: 10.14341/omet12894
25. Sah SK, Khatiwada S, Pandey S, Kc R, Das BK, Baral N, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein and uric acid with the metabolic syndrome components. *Springerplus*. 2016;5:269. doi: 10.1186/s40064-016-1933-y
26. Lawler PR, Bhatt DL, Godoy LC, Lüscher TF, Bonow RO, Verma S, et al. Targeting cardiovascular inflammation: Next steps in clinical translation. *Eur Heart J*. 2021;42(1):113-131. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa099
27. Rodnan GP. The pathogenesis of aldermanic gout: Procatartic role of fluctuations in serum urate concentration in gouty arthritis provoked by feast and alcohol. *Arthritis Rheum*. 1980;23(Suppl):737.
28. Choi HK, Atkinson K, Karlson EW, Willett W, Curhan G. Alcohol intake and risk of incident gout in men: A prospective study. *Lancet*. 2004;363(9417):1277-1281. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16000-5

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

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

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