

## Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии

Таскина Е.А.<sup>1</sup>, Ли́ла А.М.<sup>1,2</sup>, Алексе́ева Л.И.<sup>1,2</sup>, Каше́варова Н.Г.<sup>1</sup>, Миха́йлов К.М.<sup>1</sup>,  
Хальме́това А.Р.<sup>1</sup>, Стре́бкова Е.А.<sup>1</sup>, Ша́рапова Е.П.<sup>1</sup>, Саву́шкина Н.М.<sup>1</sup>,  
Ку́динский Д.М.<sup>1</sup>, Раски́на Т.А.<sup>3</sup>, Виногра́дова И.Б.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва;

<sup>2</sup>кафедра ревматологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва; <sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, Кемерово; <sup>4</sup>ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница», Ульяновск

<sup>1</sup>Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А; <sup>2</sup>Россия, 125993, Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1; <sup>3</sup>Россия, 650056, Кемерово, ул. Ворошилова, 22А; <sup>4</sup>Россия, 432017, Ульяновск, ул. Третьего Интернационала, 7

**Цель** многоцентрового одномоментного исследования – оценить взаимосвязь гиперурикемии (ГУ) с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при остеоартрите (ОА).

**Материал и методы.** В исследование включено 200 пациентов 40–75 лет с достоверным диагнозом ОА коленных суставов (КС), соответствующим критериям ACR, с I–III стадией ОА по Kellgren–Lawrence. Средний возраст пациентов составил 55,9±10,3 года, индекс массы тела (ИМТ) – 29,4±6,2 кг/м<sup>2</sup>. На каждого больного заполнялась индивидуальная карта, включавшая антропометрические показатели, данные анамнеза и клинического осмотра, оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), WOMAC, общего состояния здоровья пациента (ОСЗП) и сведения о сопутствующих заболеваниях. Всем больным проводились стандартная рентгенография и магнитно-резонансная томография (МРТ) КС (WORMS), денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости, лабораторное обследование.

**Результаты и обсуждение.** ГУ, которую диагностировали при уровне мочевой кислоты (МК) в сыворотке крови >360 мкмоль/л, выявлена у 57 (28,5%) больных. В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были распределены в две группы. Пациенты двух групп были сопоставимы по возрасту, но значительно различались по длительности заболевания, ИМТ, объему талии и бедер, которые были больше в группе ГУ ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия выявлены и при оценке тяжести течения ОА: при ГУ отмечались более высокие показатели боли по ВАШ, суммарного счета WOMAC и его составляющих (боли и функциональной недостаточности, ФН), ОСЗП. При МРТ более часто имелся остеит в медиальных отделах большеберцовой кости – ББК (отношение шансов 5,75; 95% доверительный интервал 1,29–25,6;  $p = 0,03$ ). У пациентов с ГУ регистрировалась более высокая концентрация СРБ, СОМР, лептина, инсулина, триглицеридов, креатинина ( $p < 0,05$  для всех значений).

Анализ корреляций по Спирмену подтвердил взаимосвязь ГУ с длительностью и рентгенологической стадией ОА, наличием остеита в медиальном отделе ББК, выявляемого при МРТ, болью по ВАШ и WOMAC, ФН по WOMAC, ОСЗП ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** При высоком уровне МК отмечаются большие значения боли по ВАШ, WOMAC, худшие показатели ОСЗП, повышение уровня СРБ и СОМР. При МРТ у лиц с ГУ чаще выявляется остеит в медиальном отделе ББК. Расшифровка механизмов, определяющих взаимосвязь ГУ и ОА, имеет важное значение для разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

**Ключевые слова:** остеоартрит; гиперурикемия; мочевая кислота.

**Контакты:** Елена Александровна Таскина; braell@mail.ru

**Для ссылки:** Таскина ЕА, Ли́ла АМ, Алексе́ева ЛИ, Каше́варова НГ, Миха́йлов КМ, Хальме́това АР, Стре́бкова ЕА, Ша́рапова ЕП, Саву́шкина НМ, Ку́динский ДМ, Раски́на ТА, Виногра́дова ИБ. Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии. Современная ревматология. 2024;18(5):81–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-81-89

### Clinical and instrumental characteristics of osteoarthritis in hyperuricemia

Taskina E.A.<sup>1</sup>, Lila A.M.<sup>1,2</sup>, Alekseeva L.I.<sup>1,2</sup>, Kashevarova N.G.<sup>1</sup>, Mikhailov K.M.<sup>1</sup>,  
Halmetova A.R.<sup>1</sup>, Strebkova E.A.<sup>1</sup>, Sharapova E.P.<sup>1</sup>, Savushkina N.M.<sup>1</sup>,  
Kudinskiy D.M.<sup>1</sup>, Raskina T.A.<sup>3</sup>, Vinogradova I.B.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow; <sup>2</sup>Department of Rheumatology Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia, Moscow; <sup>3</sup>Kemerovo State Medical University, Kemerovo; <sup>4</sup>Ulyanovsk Regional Clinical Hospital, Ulyanovsk

<sup>1</sup>34A, Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia; <sup>2</sup>2/1, Barrikadnaya Street, Build. 1, Moscow 125993, Russia;

<sup>3</sup>22A, Voroshilova Street, Kemerovo 650056, Russia; <sup>4</sup>7, III Internatziionala Street, Ulyanovsk 432017, Russia

**Objective:** to investigate in a multicentre single-stage study the relationships between hyperuricemia (HU) and clinical, instrumental and laboratory parameters of osteoarthritis (OA).

**Material and methods.** The study included 200 patients aged 40 to 75 years with a definite diagnosis of knee (KN) OA that met ACR criteria, with stage I–III OA by Kellgren–Lawrence. The mean age of the patients was  $55.9 \pm 10.3$  years and the body mass index (BMI) was  $29.4 \pm 6.2$  kg/m<sup>2</sup>. An individual chart was completed for each patient, including anthropometric parameters, medical history and clinical examination data, visual analogue scale (VAS) assessment of KN pain, WOMAC, patient's general health assessment (GHA) and information on comorbidities. All patients underwent standard radiography and magnetic resonance imaging (MRI) of the KN (WORMS), dual-energy X-ray absorptiometry of the lumbar spine and femoral neck, and laboratory examination.

**Results and discussion.** HU was diagnosed in 57 (28.5) patients when the serum uric acid (UA) level was above  $360 \mu\text{mol/L}$ . Patients were divided into two groups according to the presence or absence of HU. The age of the patients in the two groups was comparable, but they differed significantly in terms of disease duration, BMI, waist and hip circumference, which were greater in the HU group ( $p < 0.05$ ). Statistically significant differences were also found in the assessment of the severity of OA course: there were higher pain indices according to VAS, WOMAC total score and its components (pain and functional impairment, FI), GHA in the HU group. On MRI, osteitis was more common in the medial aspect of the tibia (odds ratio 5.75; 95% confidence interval 1.29–25.6;  $p = 0.03$ ). Patients with HU had higher concentrations of CRP, COMP, leptin, insulin, triglycerides and creatinine ( $p < 0.05$  for all values).

Spearman correlation analysis confirmed the association between HU and duration and radiological stage of OA, the presence of osteitis in the medial aspect of tibia detected by MRI, pain according to VAS and WOMAC, FI according to WOMAC and GHA ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion.** At high UA levels, pain values according to VAS and WOMAC are higher, GHA is worse, and CRP and COMP levels are elevated. MRI shows more frequent osteitis in the medial aspect of the tibia in patients with HU. Deciphering the mechanisms that determine the relationship between HU and OA is important for the development of new methods for the prevention and treatment of these diseases.

**Keywords:** osteoarthritis; hyperuricemia; uric acid.

**Contact:** Elena Aleksandrovna Taskina; [braell@mail.ru](mailto:braell@mail.ru)

**For reference:** Taskina EA, Lila AM, Alekseeva LI, Kashevarova NG, Mikhailov KM, Halmetova AR, Strebkova EA, Sharapova EP, Savushkina NM, Kudinskiy DM, Raskina TA, Vinogradova IB. Clinical and instrumental characteristics of osteoarthritis in hyperuricemia. *Sovremennaya Revmatologiya* = *Modern Rheumatology Journal*. 2024;18(5):81–89. DOI: 10.14412/1996-7012-2024-5-81-89

Остеоартрит (ОА) — одна из наиболее важных медицинских и социальных проблем во всем мире, что связано с неуклонным ростом показателей заболеваемости и нетрудоспособности при этой патологии. Согласно данным исследования глобального бремени болезней, с 1990 по 2017 г. общая заболеваемость ОА увеличилась на 102% [1], а распространенность ОА суставов кистей — на 82% (с 371 млн в 1990 г. до 676 млн в 2019 г.) [2]. По прогнозам, количество пациентов с ОА в ближайшее время будет возрастать в геометрической прогрессии за счет старения населения и эпидемии ожирения [3]. В частности, по данным португальских ученых, около 80% пожилых людей в их стране имеют избыточный вес, а 75% взрослого населения физически неактивно, и такая тенденция характерна для многих стран мира [4].

ОА является одним из наиболее ресурсоемких заболеваний. Только в США затраты на его лечение, включающие медикаментозную терапию, хирургические вмешательства, а также медицинскую и социальную реабилитацию, превышают 486,4 млрд долл. в год [5]. Таким образом, практически перед любой национальной системой здравоохранения стоит проблема контроля и управления затратами, связанными с ОА, совершенствования лечения и реабилитации таких пациентов.

Несмотря на достижения современной медицины, добиться успеха в лечении пациентов с ОА (приемлемое качество жизни, купирование боли, замедление прогрессирования заболевания) удастся далеко не всегда, что может быть связано со значительной гетерогенностью заболевания и выраженной коморбидностью. В масштабном систематическом обзоре и метаанализе [6], включавшем 42 исследования, проведенных в 16 странах, у пациентов с ОА значимо чаще (в 67% случаев) регистрировались сопутствующие со-

стояния (95% доверительный интервал, ДИ 57–74%) по сравнению с лицами без этого заболевания (в 56% случаев; 95% ДИ 57–74%). У больных ОА был существенно повышен риск наличия нескольких сопутствующих заболеваний, причем наиболее высоким он был для  $\geq 3$  заболеваний (коэффициент распространенности, КР=1,94; 95% ДИ 1,45–2,59). Чаще всего регистрировались: острая недостаточность мозгового кровообращения (КР=2,61; 95% ДИ 2,13–3,21), язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки (КР=1,71; 95% ДИ 1,21–3,12). Сегодня многие исследователи признают значимую связь между МС и ОА, рассматривая все компоненты данного синдрома — ожирение, гиперинсулинемию, артериальную гипертензию (АГ), нарушения углеводного и жирового обмена — как триггеры развития и прогрессирования ОА [7, 8]. В последнее время делаются попытки включить в МС другие заболевания и состояния, такие как гиперурикемия (ГУ), синдром поликистозных яичников, гестационный сахарный диабет (СД), болезнь Альцгеймера, некоторые виды рака, неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и пр.

Имеются доказательства того, что бессимптомная ГУ является не только независимым фактором риска развития подагры, но и ассоциирована с МС, ОА, сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), СД 2-го типа и хронической болезнью почек [9–11]. Отражением этого явились рекомендации ESC/ESH (European Society of Cardiology / European Society of Hypertension) 2018 г. и Российского кардиологического общества 2020 г., в которых ГУ отнесена к факторам риска развития АГ и других ССЗ [12–14].

При ОА, согласно имеющимся международным и национальным руководствам, скрининг на уровень мочевой кислоты (МК) не рекомендуется. Возможно, это объясняется

тем, что до сих пор неясно, является ли ГУ самостоятельным, независимым предиктором развития и прогрессирования ОА или необходимо рассматривать нарушенный белковый обмен в рамках МС, компоненты которого усиливают влияние друг друга, что приводит к увеличению данных рисков. Кроме того, не решен вопрос, какой уровень МК сыворотки считать ГУ. Во многих работах в качестве порогового значения ГУ приводится уровень МК в сыворотке крови  $\geq 360$  мкмоль/л ( $\geq 6$  мг/дл) у женщин и  $\geq 420$  мкмоль/л ( $\geq 7$  мг/дл) у мужчин. Ряд исследователей рекомендует использовать в качестве порогового уровня МК в сыворотке крови  $\geq 360$  мкмоль/л независимо от половой принадлежности. Некоторые авторы понимают под ГУ уровень МК, превышающий точку ее растворимости при температуре  $37^\circ\text{C}$  при определении ферментативными методами. Рассматриваются различные значения: 380 мкмоль/л (6,4 мг/дл), 404 мкмоль/л (6,8 мг/дл) и 416 мкмоль/л (7 мг/дл). Не исключено, что при ОА обнаружится иной диапазон уровня МК, который будет классифицирован как предиктор развития или прогрессирования заболевания. Например, у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целевым считается уровень МК в сыворотке крови  $< 300$  мкмоль/л (5 мг/дл) [13].

Появляется все больше информации, подтверждающей взаимосвязь ГУ и ОА. Y. Sun и соавт. [15] обнаружили корреляцию между повышением сывороточного уровня МК и развитием генерализованной формы ОА у пациентов с ОА тазобедренного сустава (ТБС), но не у больных ОА коленного сустава (КС). Аналогичный результат был получен в VUlm Osteoarthritis Study (420 пациентов с ОА ТБС и 398 с ОА КС), в котором отмечена ассоциация между уровнем МК и генерализованным ОА только при поражении ТБС [16]. Весьма показательны данные X. Ding и соавт. [17]: при обследовании 4685 пациентов у лиц женского пола была выявлена взаимосвязь ГУ с остеофитозом КС, которая оставалась значимой и после стратификации по индексу массы тела (ИМТ), наличию СД (отношение шансов, ОШ 1,43; 95% ДИ 1,01–2,03;  $p=0,05$ ). Анализ результатов III Национального исследования здоровья и питания, проведенного в США (NHANES III), показал, что бессимптомная ГУ связана с симптоматическим ОА КС у пожилых людей, не страдающих ожирением (КР=1,66; 95% ДИ 1,02–2,71) [18]. Высказываются предположения, что повышенный уровень МК может быть одной из причин более тяжелого течения заболевания, что подтверждено S. Krasnokutsky и соавт. [19]. Эти авторы при наблюдении на протяжении 2 лет 88 пациентов с ОА КС установили, что содержание МК в сыворотке крови значимо коррелировало с размерами суставной щели ( $r=0,40$ ;  $p<0,01$ ). При этом риск быстрого рентгенологического прогрессирования (сужение суставной щели за 2 года более чем на 0,5 мм) возрастал при концентрации МК  $> 404$  мкмоль/л ( $AUC=0,68$ ; 95% ДИ 0,54–0,81;  $p=0,01$ ). Помимо этого, была продемонстрирована связь между объемом синовиальной жидкости, определяемым при магнитно-резонансной томографии (МРТ), и содержанием МК ( $r=0,44$ ;  $p<0,01$ ). A.E. Denoble и соавт. [20] пришли к выводу, что уровень МК в синовиальной жидкости, но не в сыворотке крови, является маркером тяжести ОА КС.

Таким образом, несмотря на увеличение объема информации об ассоциации ГУ и ОА, до сих пор отсутствуют до-

стоверные данные о наличии прямой причинной связи между этими заболеваниями. В литературе практически нет исследований, комплексно оценивающих влияние повышенных значений МК на клинико-инструментальные и лабораторные параметры при ОА. Поэтому в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (НИИР им. В.А. Насоновой) было инициировано пилотное исследование для изучения данного вопроса.

**Цель работы** – в многоцентровом одномоментном исследовании оценить взаимосвязь ГУ с клинико-инструментальными и лабораторными параметрами при ОА.

**Материал и методы.** Данное многоцентровое одномоментное исследование выполнено в рамках проспективной научной программы «Прогностическая значимость нарушения пуринового обмена при ревматических заболеваниях (остеоартрит, остеопороз, подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидный артрит и псориатический артрит)» и основано на изучении популяции больных первичным ОА различной локализации с обязательным вовлечением КС. В программе участвовало несколько исследовательских центров: НИИР им. В.А. Насоновой (координирующий центр), ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, ГУЗ «Ульяновская областная клиническая больница».

**Критерии включения** в исследование: мужчины и женщины 40–75 лет с первичным тиббиофemorальным ОА КС, соответствовавшие критериям ACR (American College of Rheumatology) 1986 г., с любой интенсивностью боли при ходьбе, I–III рентгенологической стадией по Kellgren–Lawrence, подписавшие информированное согласие.

**Критерии невключения:** вторичный ОА КС, IV рентгенологическая стадия ОА КС по Kellgren–Lawrence, другие ревматические заболевания.

В исследование отобрано 200 пациентов с ОА КС (95,7% женщин и 4,3% мужчин) из трех исследовательских центров Российской Федерации (из Москвы – 161 больной, из Кемерово – 30 и из Ульяновска – 9). Средний возраст больных составил  $55,9 \pm 10,3$  года (40–75 лет), ИМТ –  $29,4 \pm 6,2$  кг/м<sup>2</sup>, медиана длительности заболевания – 5 [1; 10] лет.

На каждого больного заполнялась унифицированная индивидуальная карта, включавшая антропометрические данные (рост, масса тела, ИМТ), анамнез заболевания, данные клинического обследования, в том числе оценку боли в КС по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), показатели опросника WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index), общую оценку состояния здоровья пациентом (ОСЗП), а также сведения о сопутствующих заболеваниях и их терапии.

Всем пациентам проведено биохимическое исследование крови с определением уровня МК, глюкозы, гликированного гемоглобина, общего холестерина (ОХ), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаргатаминотрансферазы (АСТ), креатинина, инсулина, фосфора, кальция, щелочной фосфатазы (ЩФ). Части пациентов, наблюдавшихся в НИИР им. В.А. Насоновой, выполнено иммунологическое исследование с оценкой уровня СРБ, интерлейкина (ИЛ) 34, ИЛ6 и ИЛ10, олигомерного матриксного белка хряща (СОМР) в сыворотке крови и Сartilaps в моче, а также висфатина, лептина, резистина, витамина D.

Таблица 1. Сравнительная характеристика больных ОА с ГУ и без ГУ  
Table 1. Comparative characteristics of OA patients with and without HU

Показатель	Больные ОА с ГУ (n=57)	Больные ОА без ГУ (n=143)	p
Возраст, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	61 [52; 66]	56 [46; 63]	0,08
Длительность ОА, годы, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,5 [3; 14]	4 [1; 10]	<b>0,004</b>
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	30,5 [27,7; 36,1]	27,7 [24,4; 31,6]	<b>0,01</b>
ОТ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	95 [90; 107]	88,0 [81; 95]	<b>0,0001</b>
ОБ, см, Ме [25-й; 75-й перцентили]	111 [102; 118]	106 [100; 114]	<b>0,0001</b>
Стадия ОА, %:			
I	37,3	45,3	Н/з
II	41,2	40,9	
III	21,6	13,8	
Размер медиального отдела суставной щели, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,3 [1,4; 3,75]	3,5 [2,5; 4,2]	<b>0,04</b>
Боль по ВАШ, мм, М±SD	39,2±7,1	30,3±9,7	<b>0,03</b>
Боль по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	162 [114; 260]	140 [57; 220]	<b>0,04</b>
ФН по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	597 [397; 870]	546,5 [145; 780]	<b>0,03</b>
Суммарный счет по WOMAC, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	792 [546; 1215]	754 [284; 1090]	<b>0,03</b>
ОСЗП, мм, Ме [25-й; 75-й перцентили]	45 [30; 60]	40 [20; 50]	<b>0,04</b>
МПК поясничного отдела позвоночника, г/см <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,07 [0,89; 1,16]	1,03 [0,86; 1,13]	0,26
МПК шейки бедренной кости, г/см <sup>2</sup> , Ме [25-й; 75-й перцентили]	0,78 [0,69; 0,86]	0,77 [0,68; 0,85]	0,63
Остеит в медиальном мышечке ББК, %	50	8,7	<b>0,03</b>

**Примечание.** МПК – минеральная плотность кости; н/з – незначимые различия.

Всем больным проводились рентгенография КС в положении стоя при фиксированном сгибании (в заднепередней проекции), денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости и УЗИ КС, определялись наличие жидкости в заворотах сустава и остеофитов на краях суставных поверхностей костей, толщина синовиальной оболочки и суставной хряща на мышечках бедренных костей в передних и задних отделах. Пациентам НИИР им. В.А. Насоновой выполнена МРТ анализируемого сустава. Оценка внутрикостных, внутрисуставных и периартикулярных изменений КС проводилась по методике WORMS (Whole Organ Magnetic Resonance imaging Score – счет целого органа МРТ-изображения). Исследовались толщина и морфология суставного хряща, площадь остеоита и субхондральных кист, выраженность субхондрального склероза, размер остеофитов, структура крестообразных и коллатеральных связок, менисков, наличие синовита и остеонекроза.

Для статистической обработки данных использовали программное обеспечение Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Применяли методы стандартной описательной статистики с вычислением минимальных, максимальных значений, при необходимости – частотный анализ. Нормальность распределения оценивали с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. Для статистического представления нормально распределенного параметра использовали среднее значение и его стандартное отклонение, t-тест Стьюдента; при ненормальном распределении – медиану и интеркварти-

ильный интервал (Ме [25-й; 75-й перцентили]), а также U-критерий Манна–Уитни, критерий  $\chi^2$ . Для анализа отношений вероятностей в группах рассчитывали относительный риск (ОР) и 95% ДИ. Для выявления взаимной зависимости между переменными проводили корреляционный анализ, взаимосвязь между признаками оценивали методом ранговой корреляции по Спирмену. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

Для определения значимости взаимосвязи ГУ с различными факторами построены ROC-кривые, отражающие зависимость частоты истинно положительных результатов (чувствительность) от частоты ложноположительных (специфичность). О клинической информативности прогностической силы факторов судят по положению их ROC-кривой: чем ближе она расположена к диагонали, тем ниже точность прогностической силы. Универсальным методом оценки ROC-кривых является вычисление площади под кривой, изменяющейся от 0,5 (отсутствие прогностической силы) до 1 (максимальная прогностическая сила).

**Результаты.** ГУ выявлена у 57 (28,5%) из 200 пациентов. Под ГУ понимали повышение уровня МК в сыворотке крови  $>360$  мкмоль/л ( $>6$  мг/дл) при отсутствии эпизодов острого артрита, тофусов, признаков отложения кристаллов моноурата натрия при УЗИ. В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были распределены в две группы (табл. 1). Больные с ГУ и без ГУ были сопоставимы по возрасту, но значимо различались по длительности заболевания, ИМТ,

Таблица 2. Сопутствующие заболевания и лабораторные показатели у больных ОА с ГУ и без ГУ  
Table 2. Associated diseases and laboratory parameters in OA patients with and without HU

Показатель	Больные ОА с ГУ (n=57)	Больные ОА без ГУ (n=143)	p
ИБС, %	22,9	8,3	<b>0,01</b>
АГ, %	68,8	49,2	<b>0,01</b>
Ожирение, %	62,5	43,4	<b>0,02</b>
Гиперлептинемия, %	100	80,7	<b>0,003</b>
НАЖБП, %	42,9	16,8	<b>0,006</b>
ОХ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,8 [4,9; 6,4]	5,5 [4,8; 6,5]	0,45
Глюкоза, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	5,5 [5,1; 6,3]	5,4 [5,0; 5,7]	0,16
ЛПВП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,4 [1,2; 1,6]	1,7 [1,5; 2,1]	<b>0,0005</b>
ЛПНП, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	3,4 [2,6; 4,1]	3,4 [2,5; 4,3]	0,99
ТГ, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	1,6 [1,3; 2,4]	1,1 [0,8; 1,4]	<b>&lt;0,0001</b>
Инсулин, мкЕд/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	9,6 [7,6; 19,0]	8,0 [5,8; 12,4]	<b>0,02</b>
АЛТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,0 [17,5; 31,0]	16,8 [12,5; 21,7]	<b>0,0003</b>
АСТ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	21,9 [19,3; 26,1]	18,4 [15,95; 21,85]	<b>0,0002</b>
Креатинин, мкмоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	77,0 [64,0; 82,0]	65,3 [58,3; 73,0]	<b>&lt;0,0001</b>
Кальций, ммоль/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,47 [2,39; 2,57]	2,43 [2,38; 2,49]	<b>0,04</b>
ЩФ, ед/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	83,75 [65,15; 94,0]	70,1 [57,0; 86,0]	<b>0,025</b>
СРБ, мг/л, Ме [25-й; 75-й перцентили]	2,2 [1,2; 4,1]	1,4 [0,7; 3,0]	<b>0,005</b>
Лептин, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	42,35 [25,7; 70,8]	25,5 [14,8; 40,6]	<b>0,0007</b>
СОМР, нг/мл, Ме [25-й; 75-й перцентили]	25,1 [15,5; 41,6]	18,8 [11,3; 26,4]	<b>0,02</b>

объему талии (ОТ) и бедер (ОБ), которые были больше в группе ГУ ( $p < 0,05$ ). Статистически значимые различия выявлены также при оценке клинических и структурных проявлений ОА. Так, при ГУ отмечались более высокие значения боли по ВАШ, суммарного счета WOMAC и его составляющих (боль и функциональная недостаточность, ФН), ОСЗП. При МРТ чаще выявлялся остеоит в медиальных отделах большеберцовой кости – ББК (ОР 5,75; 95% ДИ 1,29–25,6;  $p = 0,03$ ); при рентгенографии определялись меньшие размеры медиального отдела суставной щели.

При анализе сопутствующих заболеваний/состояний у пациентов с ГУ чаще диагностировались ожирение (ОР 1,44; 95% ДИ 1,07–1,93;  $p = 0,02$ ), АГ (ОР 1,4; 95% ДИ 1,1–1,8;  $p = 0,01$ ), ишемическая болезнь сердца – ИБС (ОР 2,75; 95% ДИ 1,28–5,92;  $p = 0,01$ ), НАЖБП (ОР 2,54; 95% ДИ 1,36–4,77;  $p = 0,006$ ) и гиперлептинемия (повышение концентрации лептина  $> 11,1$  нг/мл у женщин и  $> 5,6$  нг/мл у мужчин; ОР 1,24; 95% ДИ 1,14–1,35;  $p = 0,003$ ). Количество больных, принимавших по поводу АГ диуретики, которые могут индуцировать развитие ГУ, в группах с ГУ и без ГУ было сопоставимым – соответственно 8,9 и 10,7% ( $p > 0,05$ ).

Интересно, что у пациентов с ГУ по сравнению с больными, имеющими нормоурикемию (табл. 2), регистрировались более высокие концентрации СРБ, СОМР, лептина, инсулина,

ТГ, креатинина, АЛТ, АСТ, кальция и ЩФ; меньшие – ЛПВП ( $p < 0,05$  для всех значений). Межгрупповых различий по уровню ИЛ6, ИЛ10, ИЛ34, Cartilaps, висфатина, резистина и витамина D не выявлено.

Анализ корреляций по Спирмену (табл. 3) подтвердил связь ГУ с длительностью ОА, рентгенологической стадией, остеоитом в медиальном отделе ББК, выявляемым при МРТ, интенсивностью боли по ВАШ, суммарным индексом WOMAC и его составляющими, ОСЗП. Кроме того, обнаружена связь ГУ с ИМТ, ОТ, ожирением, НАЖБП, АГ и ИБС. Отмечена также значимая позитивная ассоциация ГУ со следующими лабораторными показателями: содержанием СРБ, СОМР, лептина, креатинина, ТГ, АЛТ, АСТ, ЩФ, инсулина, кальция; отрицательная – с уровнем ЛПВП.

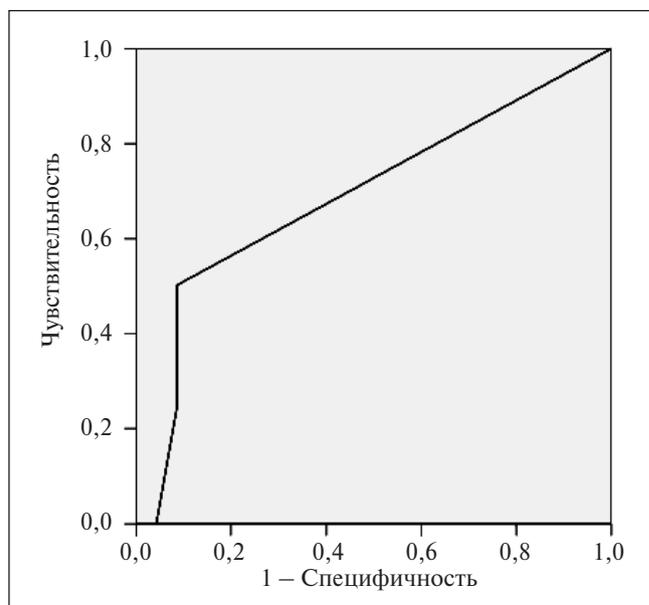
Для подтверждения выявленной значимой умеренной связи ( $r = 0,42$ ) между ГУ и остеоитом в медиальном отделе ББК был дополнительно проведен ROC-анализ (см. рисунок). Площадь под ROC-кривой составила 0,69 (95% ДИ 0,46–0,92), что указывает на умеренную информативность прогностической силы соотношения чувствительность/специфичность прогноза остеоита в медиальном отделе ББК в зависимости от наличия ГУ. Эти данные могут свидетельствовать о том, что у пациентов с ГУ выше вероятность выявления остеоита при МРТ КС. Механизмы, лежащие в

Таблица 3. Корреляция между ГУ и факторами, связанными с ОА и метаболическими нарушениями  
Table 3. Correlation between HU and factors associated with OA and metabolic disorders

Показатель	r	p
Длительность ОА	0,2	0,003
ИМТ	0,19	0,01
ОТ	0,31	0,0001
Рентгенологическая стадия ОА	0,29	0,0003
Размер медиального отдела суставной щели	-0,17	0,03
Остеит в медиальном мыщелке ББК	0,42	0,02
Боль по ВАШ	0,16	0,04
Боль по WOMAC	0,17	0,04
ФН по WOMAC	0,18	0,02
ОСЗП	0,21	0,01
Ожирение	0,17	0,02
АГ	0,17	0,02
ИБС	0,16	0,03
НАЖБП	0,26	0,004
ЛПВП	-0,32	0,0004
ТГ	0,42	<0,0001
СРБ	0,21	0,005
Лептин	0,36	0,0005
Креатинин	0,33	<0,0001
АЛТ	0,28	0,0002
АСТ	0,29	0,0001
СОМР	0,25	0,008
ЩФ	0,19	0,02
Инсулин	0,22	0,02
Кальций	0,17	0,04

основе данной связи, остаются неясными, что требует дальнейшего их изучения.

Таким образом, продемонстрировано, что при ГУ отмечаются большие значения боли по ВАШ, индекса WOMAC (суммарного счета и его составляющих), худшие показатели ОСЗП, повышение уровня СРБ и СОМР, меньшие размеры медиального отдела суставной щели по данным рентгенографии. При МРТ у лиц с ГУ чаще выявляется остеоит в медиальном отделе ББК. Взаимосвязь ГУ с остеоитом подтверждена и данными ROC-анализа. Кроме того, было показано, что ГУ ассоциируется со многими компонентами МС: ожирением, АГ, гипертриглицеридемией и др. Возможно, нарушение белкового обмена тоже необходимо рассматривать как один из компонентов МС.



ROC-кривая соотношения чувствительность/специфичность прогноза остеоита в медиальном отделе ББК в зависимости от наличия ГУ (AUC=0,69)

ROC curve of the sensitivity/specificity for the prognosis of osteitis in medial aspect of the tibia depending on the presence of HU (AUC=0.69)

**Обсуждение.** В нашем исследовании ГУ выявлена почти у каждого 3-го пациента с ОА (в 28,5% случаев), что свидетельствует о ее высокой частоте при данном заболевании. Известно, что распространенность ГУ в популяции варьируется от 10 до 30% и значительно различается в зависимости от региона, этнической группы, пола, возраста [21]. По данным масштабного исследования ЭССЕ-РФ (n=16 080), распространенность ГУ (концентрация МК >400 мкмоль/л у мужчин и >360 мкмоль/л у женщин) составила 16,8% [22]. Как показывают результаты эпидемиологических исследований, распространенность ГУ в ряде стран продолжает расти. В частности, в Китае в 2015–2016 гг. она диагностирована у 11,1% взрослого населения (95% ДИ 10,3–11,8), а уже в 2018–2019 гг. – у 14,0% (95% ДИ 13,1–14,8) [23]. В Италии распространенность ГУ в расчете на 1 тыс. жителей увеличилась с 85,4 в 2005 г. до 119,3 в 2009 г. [24]. В США ГУ обнаруживается примерно у 20% населения [25].

Частота ГУ при ОА выше популяционных значений, что подтверждено и в нашей работе. В недавно опубликованном исследовании Т.Н. Сао и соавт. [26] (n=257) у больных ОА повышение уровня МК регистрировалось чаще, чем у лиц без данного заболевания (соответственно в 39 и 19% случаев; p=0,005). После поправки на возраст, пол, ИМТ и сопутствующие заболевания связь между бессимптомной ГУ и ОА КС сохранила свою значимость (ОШ 2,61; 95% ДИ 1,22–5,60; p=0,013). В крупном исследовании, проведенном в рамках NHANES III, включавшем 2213 лиц старше 60 лет, также наблюдалась более высокая частота рентгенологических и клинических признаков ОА у пациентов с ГУ по сравнению с лицами, имевшими нормоурикемию (соответственно 44 и 36,3%; p=0,056 и 17,4 и 10,9%; p=0,046). Кроме того, авторы в многофакторных анализах доказали увеличение КР симптоматического ОА

(сочетание рентгенологических признаков ОА и боли в КС) у пациентов с ГУ, не страдающих ожирением (КР=1,66; 95% ДИ 1,02–2,71) [18].

Об ассоциации ГУ с ОА известно с конца прошлого века, однако исходно повышенный уровень МК рассматривался в рамках метаболических нарушений, характерных для данной болезни, а не как фактор риска развития или более тяжелого течения ОА. В целом трудно оценить вклад ГУ в этот риск из-за сложных причинно-следственных связей. По всей вероятности, взаимодействие ГУ и ОА напоминает улицу с двусторонним движением: ОА приводит к повышению риска развития МС, в том числе ГУ (за счет гиподинамии и низкоинтенсивного воспаления, лежащего в основе этого заболевания), но и сама ГУ способствует утяжелению клинических и структурных проявлений ОА, что продемонстрировано и в нашей работе. Так, при сопоставимом возрасте пациентов в обеих группах у лиц с высоким уровнем МК (>360 мкмоль/л) выявлялись большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), худшие показатели ОСЗП, меньшие размеры медиального отдела суставной щели при рентгенологическом исследовании, повышение концентрации СРБ и СОМР (маркер деградация хрящевой ткани). Все эти результаты подтверждены и данными корреляционного анализа. Однако вопрос о причинно-следственной связи не может быть решен при проведении одномоментных исследований, поэтому мы продолжим детальное изучение этой проблемы в проспективном многоцентровом исследовании. Кроме того, в нашей работе пациенты с ГУ чаще имели ожирение, МС, что также требует проведения статистических расчетов с поправкой на данные параметры.

Чрезвычайно интересны данные о взаимосвязи ГУ с остеоитом в медиальном отделе ББК у наших пациентов, что подтверждено и результатами ROC-анализа. L. Xiao и соавт. [27], изучавшие МРТ-изменения КС у больных ОА в зависимости от уровня МК, также значимо чаще регистрировали на фоне ГУ остеоит в субхондральных отделах костей, остеофиты, синовит и эрозии хрящевой ткани. С помощью логистического анализа были определены взаимосвязи ГУ с синовитом (ОШ 1,017; 95% ДИ 1,007–1,028) и отеком околоуставных мягких тканей (ОШ 1,008; 95% ДИ 1,000–1,016). Авторами сделан вывод о необходимости нормализации уровня МК для снижения риска прогрессирования ОА данной локализации. X. Ding и соавт. [17] (n=4685) показали, что распространенность остеофитов при ОА значимо выше у лиц женского пола при высоких квартилях уровня МК по сравнению с низким ее содержанием (ОШ 1,46; 95% ДИ 1,07–1,99; p=0,02).

В экспериментальных работах последних лет установлено, что ГУ способствует поддержанию низкоинтенсивного воспаления, которое может привести к потере хрящевой ткани [28, 29]. Так, T.T. Braga и соавт. [30] выявили, что МК в растворимой форме, как и моноурат натрия, способна активировать инфламмазоны, содержащие NLRP3 (nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor with a pyrin domain 3 – рецептор, подобный домену связывания нуклеотида и олигомеризации с пириновым доменом 3), приводя к активации каспазы 1 (цистеиновой протеазы), опосредующей протеолитический процессинг и способствующей высвобождению ИЛ1 и ИЛ18, которые усиливают воспалительный процесс и деструкцию суставного хряща [31]. Подтверждением

этого явилась проспективная работа A.E. Denoble и соавт. [20], в которой у больных ОА с ГУ по сравнению с лицами с нормоурикемией была значимо повышена концентрация ИЛ18 и ИЛ1β в синовиальной жидкости. Средний уровень ИЛ18 был в 1,4 раза выше, чем у пациентов без ГУ, и в 3,5 раза выше, чем у лиц без ОА. ИЛ1β обычно не выявляется в синовиальной жидкости в норме, при ОА его уровень очень низок или он вовсе не обнаруживается [32, 33]. При исследовании синовиальной жидкости авторами была установлена статистически значимая корреляция между градиентом МК сыворотка-синовиальная жидкость и содержанием ИЛ18 ( $r_2=0,176$ ;  $p<0,0001$ ), а также ИЛ1β ( $r_2=0,236$ ;  $p=0,0005$ ) в синовиальной жидкости. В математических моделях (с поправкой на возраст, пол и ИМТ) концентрация МК, ИЛ18 и ИЛ1β в синовиальной жидкости была независимо связана с рентгенологическими признаками ОА (остеофиты и сужение суставной щели); ИЛ18 – с болью в КС, а первоначальная концентрация ИЛ18 и фактора некроза опухоли α – с увеличением размеров остеофитов (3-летний период наблюдения). Авторы пришли к выводу, что МК в синовиальной жидкости является маркером тяжести ОА КС. В нашей работе проводилось определение ИЛ6, ИЛ10 и ИЛ34 в сыворотке крови, однако межгрупповых различий не обнаружено.

Хотя во многих проспективных исследованиях выявлена ассоциация ГУ с ОА, в ряде работ влияние МК на ОА не нашло подтверждения [34–36]. Такое несоответствие данных еще раз свидетельствует о необходимости более детального изучения этого вопроса в многоцентровых проспективных наблюдениях, которые помогут выяснить: следует ли в стратегии ведения пациента с ОА включать скрининг на МК; целесообразна ли при ОА медикаментозная коррекция ГУ; способна ли нормализация уровня МК улучшить течение этого заболевания. В настоящее время нет достаточных оснований для рекомендации снижать уровень МК для уменьшения риска развития и прогрессирования ОА.

Данная работа имеет ряд ограничений: одномоментный характер исследования, большие ИМТ и длительность заболевания у пациентов с ГУ. Для подтверждения взаимосвязи ГУ с ОА необходимо проведение проспективных работ, что будет реализовано в дальнейшем. Кроме того, будут проведены статистические расчеты с поправкой на ИМТ и длительность заболевания.

**Заключение.** В многоцентровом одномоментном исследовании нами продемонстрировано, что ГУ ассоциируется с более тяжелыми клинико-инструментальными и лабораторными проявлениями ОА. Так, у пациентов с повышенным уровнем МК отмечались большие значения боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), худшие показатели ОСЗП, повышение концентрации СРБ и СОМР, более выраженное сужение медиального отдела суставной щели по данным рентгенографии, более частое выявление остеоита в медиальном отделе ББК (значимый предиктор прогрессирования ОА) при МРТ. Кроме того, подтверждена взаимосвязь ГУ со многими компонентами МС: ожирением, АГ, гипертриглицеридемией и др. Возможно, нарушения белкового обмена необходимо рассматривать в рамках МС, который характерен для этих пациентов. Требуются дальнейшие исследования для подтверждения причинно-следственной связи ГУ и ОА, что будет иметь важное значение для разработки новых методов профилактики и лечения этих заболеваний.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Quicke JG, Conaghan PG, Corp N, Peat G. Osteoarthritis year in review 2021: epidemiology & therapy. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022 Feb;30(2):196–206. doi: 10.1016/j.joca.2021.10.003. Epub 2021 Oct 22.
2. Wan J, Qian X, He Z, et al. Epidemiological trends of hand osteoarthritis from 1990 to 2019: Estimates from the 2019 Global Burden of Disease study. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Dec 12;9:922321. doi: 10.3389/fmed.2022.922321. eCollection 2022.
3. Turkiewicz A, Petersson IF, Björk J, et al. Current and future impact of osteoarthritis on health care: a populationbased study with projections to year 2032. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Nov;22(11):1826–32. doi: 10.1016/j.joca.2014.07.015. Epub 2014 Jul 30.
4. Costa D, Cruz EB, Silva C, et al. Factors Associated With Clinical and Radiographic Severity in People With Osteoarthritis: A Cross-Sectional Population-Based Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Nov 15;8:773417. doi: 10.3389/fmed.2021.773417. eCollection 2021.
5. United States Bone and Joint Initiative. The burden of musculoskeletal diseases in the United States (BMUS) Forthcoming Rosemont, IL. <https://www.boneandjointburden.org/fourth-edition/iiib10/osteoarthritis>.
6. Swain S, Sarmanova A, Coupland C, et al. Comorbidities in Osteoarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020 Jul;72(7):991–1000. doi: 10.1002/acr.24008. Epub 2020 Jun 7.
7. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidaemia, And Impaired Glucose Tolerance Raises The Risk Of Occurrence And Progression Of Knee Osteoarthritis: A 3-Year Follow-Up Of The Road Study. *Osteoarthritis Cartilage*. 2012 Nov;20(11):1217–26. doi: 10.1016/j.joca.2012.06.006. Epub 2012 Jul 14.
8. Yoshimura N, Muraki S, Oka H, et al. Association Of Knee Osteoarthritis With The Accumulation Of Metabolic Risk Factors Such As Overweight, Hypertension, Dyslipidemia, And Impaired Glucose Tolerance In Japanese Men And Women: The Road Study. *J Rheumatol*. 2011 May;38(5):921–30. doi: 10.3899/jrheum.100569. Epub 2011 Feb 15.
9. Borghi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020 Oct;80:1–11. doi: 10.1016/j.ejim.2020.07.006. Epub 2020 Jul 29.
10. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 12;23(2):786. doi: 10.3390/ijms23020786.
11. Таскина ЕА, Алексеева ЛИ, Кашеварова НГ и др. Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь? Доктор.Ру. 2021; 20(7):26–31. [Taskina EA, Alekseeva LI, Kashevarova NG, et al. Osteoarthritis and hyperuricemia: is there a relationship? *Doktor.Ru*. 2021;20(7):26–31. (In Russ.)].
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2018 Oct;36(10):1953–2041. doi: 10.1097/HJH.0000000000001940.
13. Чазова ИЕ, Жернакова ЮВ, Кисляк ОА и др. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8–21. [Chazova IE, Zhernakova YuV, Kislyak OA, et al. Consensus on the management of patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk. *Sistemnye gipertenzii*. 2019;16(4):8–21. (In Russ.)].
14. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В., Шляхто Е.В., Арутюнов Г.П., Баранова Е.И. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):149–218. [Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(3):149–218. (In Russ.)].
15. Sun Y, Brenner H, Sauerland S, et al. Serum uric acid and patterns of radiographic osteoarthritis — the Ulm Osteoarthritis Study. *Scand J Rheumatol*. 2000;29(6):380–6. doi: 10.1080/030097400447589.
16. Gunther KP, Puhl W, Brenner H, Stürmer T. Clinical epidemiology of hip and knee joint arthroses: an overview of the results of the BULM Osteoarthritis Study. *Z Rheumatol*. 2002 Jun;61(3):244–9. doi: 10.1007/s00393-002-0404-8.
17. Ding X, Zeng C, Wei J, et al. The associations of serum uric acid level and hyperuricemia with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int*. 2016 Apr;36(4):567–73. doi: 10.1007/s00296-015-3418-7. Epub 2016 Jan 7.
18. Wang S, Pillinger MH, Krasnokutsky S, et al. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019 Sep;27(9):1301–1308. doi: 10.1016/j.joca.2019.05.013. Epub 2019 May 31.
19. Krasnokutsky S, Oshinsky C, Attur M, et al. Serum Urate Levels Predict Joint Space Narrowing in Non-Gout Patients With Medial Knee Osteoarthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2017 Jun;69(6):1213–1220. doi: 10.1002/art.40069. Epub 2017 Apr 28.
20. Denoble AE, Huffman KM, Stabler TV, et al. Uric acid is a danger signal of increasing risk for osteoarthritis through inflammasome activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Feb 1;108(5):2088–93. doi: 10.1073/pnas.1012743108. Epub 2011 Jan 18.
21. Кобалава ЖД, Троицкая ЕА. Бессимптомная гиперурикемия и риск развития сердечно-сосудистых и почечных заболеваний. Кардиология. 2020;60(10):113–121. [Kobalava ZhD, Troitskaya EA. Asymptomatic hyperuricemia and the risk of developing cardiovascular and renal diseases. *Kardiologiya*. 2020;60(10):113–121. (In Russ.)].
22. Шальнова СА, Деев АД, Артамонова ГВ и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014;10(2):153–9. [Shalnova SA, Deev AD, Artamonova GV, et al. Hyperuricemia and its correlates in the Russian population (results of ESSE-RF epidemiological study). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2014;10(2):153–9. (In Russ.)].
23. Zhang M, Zhu X, Wu J, et al. Prevalence of Hyperuricemia Among Chinese Adults: Findings From Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015–16 and 2018–19. *Front Immunol*. 2022 Feb 7;12:791983. doi: 10.3389/fimmu.2021.791983. eCollection 2021.
24. Trifirri G, Morabito P, Cavagna L, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005–2009: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2013 May;72(5):694–700. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201254. Epub 2012 Jun 26.
25. Chen-Xu M, Yokose C, Rai SK, et al. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2016. *Arthritis Rheumatol*. 2019 Jun;71(6):991–999. doi: 10.1002/art.40807. Epub 2019 Apr 15.
26. Cao TN, Huynh KN, Tran HT, Nguyen MD. Association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis in older outpatients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Sep;26(18):6600–6607. doi: 10.26355/eurrev\_202209\_29760.
27. Xiao L, Lin S, Zhan F. The association between serum uric acid level and changes of MRI findings in knee osteoarthritis: A retrospective study (A STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore)*. 2019 May;98(21):e15819. doi: 10.1097/MD.00000000000015819.
28. Kanellis J, Kang DH. Uric acid as a mediator of endothelial dysfunction, inflammation and vascular disease. *Semin Nephrol*. 2005 Jan; 25(1):39–42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2004.09.007.
29. Kono H, Chen CJ, Ontiveros F, Rock KL. Uric acid promotes an acute inflammatory response to sterile cell death in mice. *J Clin*

- Invest.* 2010 Jun;120(6):1939-49.  
doi: 10.1172/JCI40124. Epub 2010 May 24.
30. Braga TT, Forni MF, Correa-Costa M, et al. Soluble uric acid activates the NLRP3 inflammasome. *Sci Rep.* 2017 Jan 13;7:39884. doi: 10.1038/srep39884.
31. Waszczykowski M, Fabis-Strobin A, Bednarski I, et al. Serum and synovial fluid concentrations of interleukin-18 and interleukin-20 in patients with osteoarthritis of the knee and their correlation with other markers of inflammation and turnover of joint cartilage. *Arch Med Sci.* 2020 Jul 3;18(2):448-458. doi: 10.5114/aoms.2020.96717. eCollection 2022.
32. Kahle P, Saal JG, Schaudt K, et al. Determination of cytokines in synovial fluids: Correlation with diagnosis and histomorphological characteristics of synovial tissue. *Ann Rheum Dis.* 1992 Jun;51(6):731-4. doi: 10.1136/ard.51.6.731.
33. Scanzello CR, Umoh E, Pessler F, et al. Local cytokine profiles in knee osteoarthritis: Elevated synovial fluid interleukin-15 differentiates early from end-stage disease. *Osteoarthritis Cartilage.* 2009 Aug;17(8):1040-8. doi: 10.1016/j.joca.2009.02.011. Epub 2009 Mar 6.
34. Hart DJ, Doyle DV, Spector TD. Association between metabolic factors and knee osteoarthritis in women: the Chingford Study. *J Rheumatol.* 1995 Jun;22(6):1118-23.
35. Felson DT, Anderson JJ, Naimark A, et al. Obesity and knee osteoarthritis. The Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1988 Jul 1;109(1):18-24. doi: 10.7326/0003-4819-109-1-18.
36. Schouten JSAG, van den Ouweland FA, Valkenburg HA. A 12 year follow up study in the general population on prognostic factors of cartilage loss in osteoarthritis of the knee. *Ann Rheum Dis.* 1992 Aug;51(8):932-7. doi: 10.1136/ard.51.8.932.

Поступила/отрецензирована/принята к печати  
Received/Reviewed/Accepted  
15.06.2024/29.08.2024/31.08.2024

#### Заявление о конфликте интересов / Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы «Прогностическая значимость нарушения пуринового обмена при ревматических заболеваниях (остеоартрит, остеопороз, подагра, болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция, ревматоидный артрит и псориатический артрит)» Государственный регистрационный номер темы 123041800013-3.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared within the framework of the research work “Prognostic significance of purine metabolic disorders in rheumatic diseases (osteoarthritis, osteoporosis, gout, calcium pyrophosphate crystal deposition disease, rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis)” The state registration number of the topic is 123041800013-3.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Таскина Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8218-3223>  
 Лиля А.М. <https://orcid.org/0000-0002-6068-3080>  
 Алексеева Л.И. <https://orcid.org/0000-0001-7017-0898>  
 Кашеварова Н.Г. <https://orcid.org/0000-0001-8732-2720>  
 Михайлов К.М. <https://orcid.org/0009-0000-1481-7749>  
 Хальметова А.Р. <https://orcid.org/0000-0002-0447-4110>  
 Стребкова Е.А. <https://orcid.org/0000-0001-8130-5081>  
 Шарапова Е.П. <https://orcid.org/0000-0003-4242-8278>  
 Савушкина Н.М. <https://orcid.org/0000-0001-8562-6077>  
 Раскина Т.А. <https://orcid.org/0000-0002-5804-4298>  
 Виноградова И.Б. <https://orcid.org/0000-0001-5052-912X>