

Ревматоидный артрит и гиперурикемия. Последствия сосуществования

Гордеев А.В., Матьянова Е.В., Глухова С.И., Зоткин Е.Г.

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

Гиперурикемия (ГУ) и подагра — метаболическое состояние, которое сопровождается повышенным риском формирования ренокардио-метаболических сопутствующих заболеваний и осложнений. Показано, что и ГУ, и подагра встречаются при ревматоидном артрите (РА) чаще, чем считалось ранее, и могут иметь важные долгосрочные последствия как для РА, так и для организма в целом. Однако в повседневной клинической практике потенциальное влияние ГУ и/или подагры на активность и терапию РА с учетом наличия многочисленных сопутствующих заболеваний до конца не изучено.

Цель исследования — оценить в реальной клинической практике влияние подагры/ГУ на активность и тяжесть РА, особенности его фармакотерапии, структуру метаболических нарушений и сопутствующей патологии у больных активным РА в сочетании с ГУ. **Материал и методы.** Была проанализирована информация о 1091 пациенте с достоверным РА, у которого в связи с неэффективностью предыдущей терапии было одобрено назначение/смена генно-инженерного биологического препарата (ГИБП) или таргетного синтетического (тс) базисного противовоспалительного препарата (БПВП). В зависимости от наличия или отсутствия ГУ пациенты были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту и длительности РА. У всех больных оценивали клинические и лабораторные признаки активности РА, распространенность внесуставных проявлений, тяжесть и прогрессирование РА, особенности его фармакотерапии, сопутствующую патологию, варианты метаболического синдрома (МС) и мультиморбидную нагрузку в целом (по индексу CIRS).

Результаты и обсуждение. У 15,6% больных активным РА имела ГУ и у 5,2% — подагра. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови составила в среднем $434,1 \pm 34,3$ мкмоль/л ($p < 0,0001$). Уратснижающую терапию получали 7,8% пациентов. Больные РА с наличием и отсутствием ГУ были сопоставимы по возрасту, длительности, активности и тяжести РА, а также по частоте выявления ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду, наличию внесуставных проявлений РА. Пациенты двух групп имели схожий лекарственный анамнез: количество/длительность применения и спектр используемых нестероидных противовоспалительных препаратов, глюкокортикоидов, синтетических БПВП и ГИБП/тсБПВП. У больных РА с ГУ значимо чаще выявлялись артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), ожирение и МС, что статистически значимо увеличивало мультиморбидную нагрузку, эти больные чаще принимали мочегонные препараты. Частота сердечно-сосудистых заболеваний в сравниваемых группах была сопоставимой.

Заключение. Результаты исследования подчеркивают возможное клиническое значение выявления и коррекции ГУ у больных РА, учитывая ее тесную связь с такими сопутствующими заболеваниями, как АГ, ХБП, МС и ожирение.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; гиперурикемия; подагра; метаболический синдром; мультиморбидность.

Контакты: Андрей Викторович Гордеев; avg1305@yandex.ru

Для цитирования: Гордеев АВ, Матьянова ЕВ, Глухова СИ, Зоткин ЕГ. Ревматоидный артрит и гиперурикемия. Последствия сосуществования. Современная ревматология. 2025;19(4):46–53. <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-46-53>

Rheumatoid arthritis and hyperuricemia: consequences of coexistence

Gordeev A.V., Matyanova E.V., Glukhova S.I., Zotkin E.G.

*V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia*

Hyperuricemia (HU) and gout are metabolic conditions associated with an elevated risk of developing renal, cardiovascular, and metabolic comorbidities and complications. Recent findings show that both HU and gout are more prevalent in patients with rheumatoid arthritis (RA) than previously thought and may have important long-term implications for both RA and overall health. However, in daily clinical practice, the potential impact of HU and/or gout on RA activity and therapy, especially in the context of multiple comorbidities remains insufficiently explored.

Objective: to evaluate in real-world clinical practice the impact of gout/HU on the activity and severity of RA, the specifics of its pharmacotherapy, and the profile of metabolic disorders and comorbidities in patients with active RA and coexisting HU.

Material and methods. Data were analyzed from 1091 patients with confirmed RA for whom the prescription or switch to a biologic disease-modifying antirheumatic drug (bDMARD) or targeted synthetic DMARD (tsDMARD) was approved due to previous treatment failure. Patients were divided into two age- and disease-duration-matched groups based on the presence or absence of HU. Clinical and laboratory markers of RA activity, prevalence of extra-articular manifestations, severity and progression of RA, pharmacotherapy characteristics, comorbidities, metabolic syndrome (MetS) variants, and overall multimorbidity (CIRS index) were assessed.

Results and discussion. Among patients with active RA, 15.6% had HU and 5.2% had gout. The mean serum uric acid concentration was 434.1 ± 34.3 $\mu\text{mol/L}$ ($p < 0.0001$). Uric acid-lowering therapy was administered to 7.8% of patients. RA patients with and without HU were comparable in age, disease duration, RA activity and severity, rheumatoid factor and anti-cyclic citrullinated peptide antibody positivity, and preva-

lence of extra-articular RA manifestations. Medication history was also similar in both groups, including the number/duration of use and the range of NSAIDs, glucocorticoids, conventional DMARDs, and bDMARDs/tsDMARDs used. However, patients with RA and HU more frequently had arterial hypertension, chronic kidney disease (CKD), obesity, and MetS, which significantly increased their multimorbidity burden. They were also more likely to use diuretics. Cardiovascular disease prevalence did not differ significantly between the groups.

Conclusion. The findings underscore the potential clinical importance of identifying and managing HU in RA patients, considering its strong association with comorbidities such as hypertension, CKD, MetS, and obesity.

Keywords: rheumatoid arthritis; hyperuricemia; gout; metabolic syndrome; multimorbidity.

Contact: Andrey Viktorovich Gordeev; avg1305@yandex.ru

For citation: Gordeev AV, Matyanova EV, Glukhova SI, Zotkin EG. Rheumatoid arthritis and hyperuricemia: consequences of coexistence. *Sovremennaya Revmatologiya=Modern Rheumatology Journal*. 2025;19(4):46–53. (In Russ.).

<https://doi.org/10.14412/1996-7012-2025-4-46-53>

Гиперурикемия (ГУ) представляет собой распространенное [1] метаболическое нарушение, которое сопровождается развитием артрита (подагра) и высоким риском формирования рено-кардио-метаболических сопутствующих заболеваний — артериальной гипертензии (АГ), хронической болезни почек (ХБП), атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ожирения, гиперлипидемии, сахарного диабета (СД) 2-го типа и др. [2, 3] (так называемый феномен биологической мультиморбидности [4]). Механизмы разнообразных эффектов ГУ детально описаны [5] и, помимо кристалл-зависимого и кристалл-независимого путей [6, 7], включают еще один важный компонент — постоянно сохраняющееся стойкое субклиническое воспаление с клинически крайне выраженными эпизодами (приступы подагры) [8–10]. Ревматоидное воспаление также способно приводить к подобным соматическим последствиям, формально с ним не связанным [11], формируя известное «нозологическое окружение» из сопутствующих заболеваний [12, 13].

Весьма вероятно, что гиперурикемическое и ревматоидное воспаление, существуя одновременно, может не только оказывать модифицирующее (ослабление/усиление) влияние на свои болезнь-специфические клинические проявления — РА и подагру [13], — но и вызывать долгосрочные соматические последствия, которые в большой степени определяют прогноз в целом [13–16]. Подобное допущение основано не только на механистическом синергизме/антагонизме обоих вариантов воспаления, но и на известной схожести провоспалительных путей (интерлейкин — ИЛ — 1β , ИЛ6, фактор некроза опухоли α — ФНО α , — инфламасома NLRP3 и др.), способности поддерживать не только воспаление как таковое, но и развитие и прогрессирование его соматических последствий [4, 12, 17–19]. Недавние исследования показали, что и ГУ, и подагра при РА встречаются чаще, чем считалось ранее, и могут иметь важные долгосрочные последствия как для РА, так и для организма в целом. Однако, несмотря на опубликованные многочисленные фундаментальные и экспериментальные данные, касающиеся обоих видов воспаления, в повседневной клинической практике потенциальное влияние ГУ и/или подагры на активность и терапию РА с учетом наличия ассоциированных с этими состояниями многочисленных сопутствующих заболеваний до конца не изучено.

Материал и методы. В анализ включен 1091 больной РА, соответствовавший критериям ACR/EULAR (American College of Rheumatology / European Alliance of Associations for Rheumatology) 2010 г., госпитализированный в специализированный ревматологический стационар в связи с обострением забо-

левания (всего 1511 случаев госпитализаций) и нуждавшийся, по решению клинико-экспертной комиссии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (НИИР им. В.А. Насоновой), в назначении/возобновлении/смене генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) или таргетных синтетических (тс) базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). У всех пациентов изучали лекарственный анамнез, регистрировали сопутствующие заболевания, проводили общепринятые клинико-инструментальные и лабораторные обследования, в том числе определение уровня СРБ, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду (АЦЦП). Рентгенологическую стадию РА определяли по Штейнбрюкеры на основании данных рентгенологического исследования кистей и дистальных отделов стоп. Для оценки активности РА при поступлении в стационар у пациентов вычисляли индекс DAS28-СРБ (Disease Activity Score 28 по уровню СРБ). Уровень мочевой кислоты (МК) определяли в сыворотке венозной крови в 1-е сутки госпитализации у 982 (90%) больных. За ГУ принимали концентрацию МК в сыворотке крови >360 мкмоль/л (6,05 мг/дл). На стадии предварительного распределения больных РА в группу ГУ ($n=153$, медиана возраста — 60 [50; 66] лет, длительности РА — 10 [6; 21] лет) и в группу с нормальным уровнем МК ($n=829$, медиана возраста — 52 [40; 62] года, длительности РА — 10 [5; 17] лет) отмечена их явная диспропорция по возрасту ($p<0,0001$) и длительности РА ($p=0,01$). Для данного исследования это было неприемлемо, поскольку, с одной стороны, патологическое воздействие ГУ увеличивается по мере уменьшения возраста, а с другой — накопление с возрастом сопутствующих заболеваний и их терапия способствуют развитию ГУ [20, 21]. Для устранения возрастных различий обе группы были поделены на подгруппы, согласно возрастным категориям, предложенным ВОЗ. Затем в более многочисленной группе контроля (с нормальным уровнем МК) с помощью алгоритма случайного выбора (Statistica 10.0, StatSoft Inc., США) были отобраны пациенты, число которых в 2 раза превышало такое в каждой возрастной категории в группе ГУ. В результате для последующего анализа были выделены следующие группы, сопоставимые по возрасту и длительности РА: группа А ($n=153$) — больные с обострением РА и наличием ГУ и группа Б ($n=306$) — больные с обострением РА и нормальной концентрацией МК в крови (контроль). На рис. 1 показана схема формирования двух групп.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой. Все пациенты дали информированное согласие на участие в исследовании.



Рис. 1. Схема формирования двух групп пациентов
Fig. 1. Scheme of the formation of the two patient groups

Статистическая обработка данных проводилась общепринятыми методами параметрического и непараметрического анализа с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). При сравнении значительно различающихся дисперсных групп применялся критерий Фишера (F). Результаты представлены в виде среднего арифметического со стандартным отклонением ($M \pm SD$) и в виде медианы с интерквартильным интервалом (Me [25-й; 75-й перцентили]). Для сравнения групп с ненормальным распределением признака применялся тест Манна–Уитни (MW). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена (с указанием коэффициента корреляции Rs). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Определение уровня МК в крови проведено у 982 пациентов. У 153 (15,6%) из них была выявлена ГУ (группа А), средняя концентрация МК в сыворотке крови составляла $434,1 \pm 34,3$ мкмоль/л, что существенно превышает порог ($404,5$ мкмоль/л) растворимости МК при физиологическом рН независимо от пола [8]. У 8 (5,2%) больных группы А диагностирована подагра, подтвержденная результатами исследования синовиальной жидкости. Среди больных РА с ГУ на момент включения в исследование уратснижающую терапию аллопуринолом в средней суточной дозе $112,5 \pm 28,9$ мг получали лишь 12 (7,8%).

Сравнительная характеристика особенностей РА у больных с ГУ и без нее представлена в табл. 1. В обеих группах преобладали женщины, но среди пациентов с ГУ (группа А) мужчины встречались статистически значимо чаще, чем среди пациентов без ГУ (группа Б; отношение шансов, ОШ 2,8; 95% доверительный интервал, ДИ 1,8–4,4; $p < 0,0001$).

Пациенты сравниваемых групп в целом имели схожий лекарственный анамнез в отношении используемых сБПВП. На момент госпитализации больные РА с ГУ по сравнению с пациентами контрольной группы статистически значимо чаще не получали синтетические БПВП: в группе А – 48 (31,4%), в группе Б – 61 (19,9%; ОШ 1,8; 95% ДИ 1,2–2,9; $p = 0,007$), реже применяли лефлуномид (ОШ 0,2; 95% ДИ 0,1–0,4; $p < 0,0001$). Обращала на себя внимание значимо меньшая продолжительность приема лефлуномида в анамнезе ($p = 0,001$) в группе А при большей частоте неблагоприятных реакций в виде повышения уровня печеночных трансаминаз (ОШ 5,1; 95% ДИ 1,8–14,8; $p = 0,002$).

В период госпитализации пациенты группы А в целом статистически значимо реже использовали нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,3–0,6; $p < 0,0001$). Каких-либо статистически значимых различий в частоте приема селективных ингибиторов циклооксигеназы 2 между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Число больных группы А и Б, получавших глюкокортикоиды (ГК) в анамнезе (79,7 и 83% соответственно), длительность их приема (медиана – 42 [11,5; 96] и 39,5 [12; 93] мес) и средняя суточная доза ($7,3 \pm 4,1$ и $6,8 \pm 3,6$ мг/сут; $p > 0,05$) не зависели от наличия ГУ.

Возраст пациентов к началу терапии ГИБП/тсБПВП, время от дебюта РА до назначения этих препаратов, их дозы и длительность использования в обеих группах значимо не различались. Спектр ГИБП/тсБПВП, которые применялись у больных активным РА, был схожим и не зависел от возраста и наличия ГУ. Чаще других классов ГИБП назначались анти-В-клеточные препараты (56,9–52,9%), второе место занимали ингибиторы ФНО α (20,9–24,8%), третье – ингибиторы ИЛ6 (13,1–12,7%), но без значимых различий между группами.

Частота и структура сопутствующей патологии у больных активным РА с ГУ и без нее представлены в табл. 2. В группе А по сравнению с группой Б, согласно медицинской документации, чаще имелась АГ (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,7–3,8; $p < 0,0001$). Частота таких ССЗ, как ишемическая болезнь сердца, нарушения ритма сердца и сосудистые катастрофы (тромбоз, инсульт, инфаркт миокарда), была сопоставимой. Частота приема большинства классов препаратов для терапии ССЗ в группах А и Б также не различалась, за исключением препаратов с мочегонным эффектом: в группе больных РА с ГУ она была в 3 раза выше, чем в контрольной группе (ОШ 3; 95% ДИ 1,7–5,2; $p < 0,0001$).

У больных группы А наличие ГУ значимо чаще сопровождалось развитием ХБП (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,1–2,4; $p = 0,01$) высоких стадий. Данное наблюдение было ожидаемым, поскольку концентрация МК прямо коррелировала с концен-

Таблица 1. Характеристика больных РА с ГУ и без нее (n=459)
Table 1. Characteristics of RA patients with and without hyperuricemia (n=459)

Показатель	Группа А (n=153)	Группа Б (n=306)	p
Возраст, годы, M±SD	57±12,2	56,5±12,8	Нд
Мужчины/женщины, n (%)	57 (37,3)/96 (62,7)	53 (17,3)/253 (82,7)	<0,0001
Длительность РА, годы, Me [25-й; 75-й перцентили]	10 [6; 21]	11 [6; 19]	Нд
РФ+, n (%)	125 (81,7)	254 (83)	Нд
АЦЦП+, n (%)	121 (79,1)	247 (80,7)	Нд
Рентгенологическая стадия РА, n (%):			
I	1 (0,7)	8 (2,6)	Нд
II	77 (50,3)	140 (45,8)	Нд
III	43 (28,1)	87 (28,4)	Нд
IV	32 (20,9)	71 (23,2)	Нд
Группа инвалидности, n (%):			
нет	40 (26,1)	73 (28,9)	Нд
1-я	2 (1,3)	4 (1,3)	Нд
2-я	45 (29,4)	75 (24,5)	Нд
3-я	66 (43,1)	154 (50,3)	Нд
Наличие внесуставных проявлений РА, n (%):			
всего	86 (52,3)	166 (54,2)	Нд
синдром Шегрена	32 (20,9)	71 (23,2)	Нд
ревматоидные узелки	46 (30,1)	83 (27,1)	Нд
интерстициальное поражение легких	17 (11,1)	27 (8,8)	Нд
Операции на суставах, n (%)	33 (21,6)	60 (19,6)	Нд
Эндопротезирование крупных суставов, n (%)	28 (18,3)	32 (10,5)	0,02
Артропластика мелких суставов, n (%)	11 (7,2)	35 (11,4)	Нд
D2T РА, n (%)	11 (7,2)	25 (8,2)	Нд
Признаки активности РА при поступлении:			
утренняя скованность, мин, Me [25-й; 75-й перцентили]	60 [30; 120]	110 [30; 200]	0,01
ЧБС, Me [25-й; 75-й перцентили]	9 [5; 12]	9 [6; 13]	Нд
ЧПС, Me [25-й; 75-й перцентили]	4 [3; 7]	5 [3; 8]	0,02
ОСЗП по ВАШ, мм, M±SD	62,4±15,8	64±13,7	Нд
СОЭ, мм/ч, Me [25-й; 75-й перцентили]	22 [11; 44]	25 [14; 53]	0,047 ^{MW}
СРБ, г/л, Me [25-й; 75-й перцентили]	9,9 [3,1; 22,5]	13,3 [3,3; 33,9]	Нд
DAS28-СРБ, M±SD	4,9±1,1	5,1±1	0,02

Примечание. Нд – различия недостоверны (здесь и в табл. 2); D2T (difficult-to-treat) РА – труднолечимый ревматоидный артрит; ЧБС – число болезненных, ЧПС – число припухших суставов; ОСЗП – оценка состояния здоровья пациентом; ВАШ – визуальная аналоговая шкала.

трациями креатинина ($R_s=0,52$; $p<0,0001$) и мочевины ($R_s=0,36$; $p<0,0001$) в крови.

Средний индекс массы тела (ИМТ) у больных группы А был значимо выше, чем у пациентов группы Б ($p=0,0001$), что подтверждалось наличием прямой корреляции между величиной ИМТ и уровнем МК в крови ($R_s=0,32$; $p<0,0001$), более того, ожирение у больных РА с ГУ было более выраженным. Остеопороз в группе А выявлялся статистически значимо реже (ОШ 0,6; 95% ДИ 0,3–0,9; $p=0,02$), чем в группе Б, что согласуется с наличием умеренной прямой корреляции между значениями ИМТ и минеральной плотности кости проксимального отдела бедра ($R_s=0,41$; $p<0,0001$).

Сравнительный анализ показал, что у больных РА с ГУ компоненты метаболического синдрома (МС), в частности АГ ($p=0,04$), ожирение ($p=0,001$), СД и/или гипергликемия ($p<0,05$), встречаются значимо чаще, как изолированно, так и в различных сочетаниях. И, как следствие, в группе А

треть пациентов (32%) имела трехкомпонентный (ГУ + АГ + ожирение), а каждый 10-й (11,1%) больной – четырехкомпонентный (ГУ + АГ + ожирение + СД) МС (рис. 2).

Как показано выше, у пациентов с РА и ГУ выявлены большее число и тяжесть сопутствующих заболеваний, что закономерно нашло свое отражение в значимо большем числе вовлеченных в патологический процесс систем органов ($p=0,04$) и увеличении индекса мультиморбидности CIRS (Cumulative Illness Rating Scale; $p=0,03$; рис. 3)

Обсуждение. Традиционно считалось, что сочетание ГУ/подагры с РА встречается чрезвычайно редко [22] и что это практически взаимоисключающие состояния [23]. На момент начала нашего исследования у 15,6% больных активным РА была выявлена ГУ ($>6,8$ мг/дл) и у 5,2% – подагра. Примечательно, что полученные нами данные аналогичны недавним оценкам в популяции в целом: ГУ ($>7,0$ мг/дл) определена у 20% взрослого населения, а подагра – у 5,9% [24].

Эти результаты противоречат представлениям о том, что РА или его терапия обеспечивают защиту от развития ГУ/подагры и их последствий. Предполагается, что, с одной стороны, защитную роль выполняют ГК и НПВП, используемые в терапии РА, которые потенциально могут маскировать воспалительные проявления подагры [25], а с другой — было высказано предположение, что некоторые провоспалительные цитокины при РА могут оказывать непосредственное урикозурическое действие [26], снижая вероятность развития явной подагры у пациентов с ГУ и тем самым делая подагрический артрит крайне редким спутником РА [22]. Тем не менее в нашем исследовании не выявлено различий в лечении РА у пациентов двух групп, которые могли бы заметно повлиять на клиническую активность подагры (ГК и НПВП) и на концентрацию «урикозурических» провоспалительных цитокинов (синтетические БПВП, ГИБП/тсБПВП), а следовательно, и на концентрацию МК в сыворотке. Наши

больные РА при наличии и отсутствии ГУ/подагры имели схожий лекарственный анамнез (количество/длительность и структура использованных для терапии РА препаратов, включая ГК и НПВП), хотя у больных РА с ГУ значимо чаще (!) отмечалось наличие АГ, ХБП высоких стадий и различных вариантов МС. Другие препараты, потенциально способные влиять на концентрацию МК (блокаторы рецепторов к АТ2, статины, аспирин), у пациентов обеих групп использовались тоже с одинаковой частотой, за исключением мочегонных средств. Интересно взглянуть на описанные выше взаимоотношения РА и подагры с иной стороны. Считается, что в общей популяции подагра развивается у 12–15% лиц с ГУ [1, 8, 19]. У наших пациентов с ГУ, но в сочетании с РА подагра развивалась в 3 раза реже — в 5,2% случаев. Другими словами, не исключено, что клинический потенциал ГУ для трансформации в подагру у больных РА существенно ниже, чем в общей популяции.

Таблица 2. Сопутствующие заболевания у больных РА (n=459)
Table 2. Comorbidities in RA patients (n=459)

Показатель	Группа А (n=153)	Группа Б (n=306)	p
АГ	103 (67,3)	162 (52,9)	<0,0001
Ишемическая болезнь сердца	15 (9,8)	32 (10,5)	Нд
Нарушение ритма сердца	25 (16,3)	49 (16)	Нд
Сосудистые катастрофы (тромбоз/инсульт/инфаркт)	16 (10,5)	27 (8,8)	Нд
Инфаркт миокарда	7 (4,6)	11 (3,6)	Нд
Тромбозы	4 (2,6)	12 (3,9)	Нд
Инсульт	5 (3,3)	7 (2,3)	Нд
Терапия ССЗ:			
β-адреноблокаторы	57 (37,3)	111 (36,3)	Нд
мочегонные препараты*	33 (21,6)	26 (8,5)	<0,0001
ингибиторы АПФ	46 (30,1)	70 (22,9)	Нд
блокаторы рецепторов АТ2*	33 (21,6)	46 (15)	Нд
агонисты имидазолиновых рецепторов	12 (7,8)	24 (7,8)	Нд
антиагреганты*	15 (9,8)	34 (11,1)	Нд
антикоагулянты	11 (7,2)	23 (7,5)	Нд
блокаторы кальциевых каналов	31 (20,3)	57 (18,6)	Нд
статины*	23 (15)	32 (10,5)	Нд
Дисциркуляторная энцефалопатия	23 (15)	49 (16)	Нд
Периферическая полиневропатия	15 (9,8)	41 (13,3)	Нд
Язвенная болезнь желудка/ДПК	18 (11,8)	29 (9,5)	Нд
Бронхиальная астма	12 (7,8)	10 (3,3)	0,03
Амилоидоз почек (подтвержденный биопсией)	17 (11,1)	7 (2,3)	<0,0001
ХБП:			
нет	74 (48,4)	186 (60,8)	—
есть	79 (51,6)	120 (39,2)	0,01
II стадия (рСКФ 60–89 мл/мин/1,73м ²)	47 (30,7)	97 (31,7)	Нд
IIIА стадия (рСКФ 45–59 мл/мин/1,73м ²)	19 (12,4)	18 (5,9)	0,02
IIIБ стадия (рСКФ <45 мл/мин/1,73м ²)	13 (8,5)	4 (1,3)	0,0003
Мочекаменная болезнь	17 (11,1)	25 (8,2)	Нд
СД	14 (9,2)	27 (8,8)	Нд
Патология щитовидной железы	36 (23,5)	57 (18,6)	Нд

Показатель	Группа А (n=153)	Группа Б (n=306)	p
Псориаз	10 (6,5)	15 (4,9)	Нд
Остеопороз	23 (15)	74 (24,2)	0,02
ИМТ, М±SD	28,5±5,6	26,2±5,2	<0,0001
Ожирение:			
нет (ИМТ<30)	98 (64,1)	239 (78,1)	—
есть	55 (35,9)	67 (21,9)	0,001
1-я степень (ИМТ 30–34,9)	34 (22,2)	48 (15,7)	Нд
2-я степень (ИМТ 35–39,9)	17 (11,1)	15 (4,9)	0,01
3-я степень (ИМТ ≥40)	4 (2,6)	4 (1,3)	—
АГ + ожирение	49 (32)	53 (17,3)	0,0004
АГ + ожирение + СД/гипергликемия	17 (11,1)	13 (4,2)	0,005
Онкологическое заболевание в анамнезе	6 (3,9)	10 (3,2)	Нд
Курят	21 (13,7)	34 (11,1)	Нд

Примечание. Данные представлены как n (%), если не указано иначе. * – классы препаратов, доказанно влияющие на концентрацию МК в сыворотке крови. АПФ – ангиотензинпревращающий фермент; АТ2 – ангиотензин 2; ДПК – двенадцатиперстная кишка; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Сравнительное изучение течения РА при наличии и отсутствии ГУ не выявило каких-либо клинико-лабораторных особенностей. Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту, серопозитивности, активности, тяжести и длительности РА, наличию внесуставных проявлений. Хотя и было показано, что МК и ее кристаллы являются потенциально мощными стимуляторами врожденной иммунной системы [2, 19, 27] и субклинического воспаления [28], остается вопрос, может ли МК, которая, как считается, оказывает сильное антиоксидантное действие, обладать прооксидантным и провоспалительным эффектом [19].

Признание того, что МК играет важную провоспалительную роль во врожденном иммунитете, позволяет думать о значении ГУ и при других, неревматических, заболеваниях. И действительно, в многочисленных исследованиях показано, что ГУ является мощным предиктором ожирения, МС, неалкогольной жировой дистрофии печени, СД, АГ, ХБП и, возможно, различных ССЗ [2–5, 9, 13, 14, 19]. Результаты нашего сравнительного анализа, в свою очередь, продемонстрировали, что больные РА с ГУ имели значимо большее бремя сопутствующих заболеваний (индекс CIRS), чем пациенты с РА без ГУ, в основном за счет значимо большей частоты ожирения, МС, АГ и ХБП, но не ССЗ. Относительно последней группы заболеваний неожиданным и пока труднообъяснимым открытием явилось то, что большинство менделевских рандомизаций [29, 30] (как и эпидемиологическое Фрамингемское исследование [31]), оцени-

вающих связь уровня МК в сыворотке крови с сердечно-сосудистыми конечными точками, дали отрицательный результат, а рандомизированные клинические исследования показали неоднозначные результаты [32], демонстрируя, что эти ассоциации не являются причинно-следственными. И, более того, гипоурикемия, которая имела у каждого 10-го больного РА, тоже может быть потенциальным фактором риска развития ССЗ. Для объяснения потенциальных связей ГУ/подагры с риском развития ССЗ у больных РА были предложены различные гипотезы: наличие общих факторов риска; влияние системного воспаления на эндотелиальную дисфункцию и

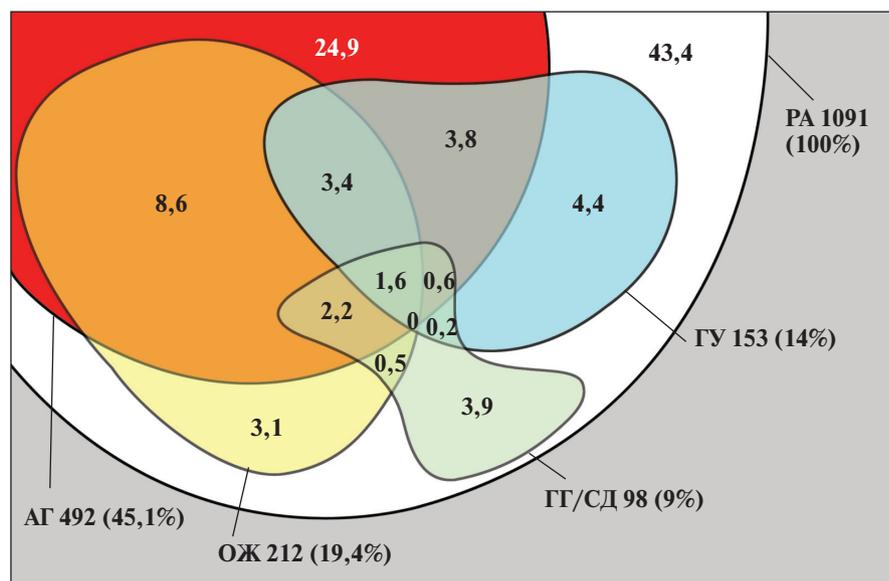


Рис. 2. Частота выявления различных компонентов МС и их сочетаний у больных РА (n=1091), %. ОЖ – ожирение, ГГ – гипергликемия

Fig. 2. Frequency of various metabolic syndrome (MetS) components and their combinations in RA patients (n=1091), %. OJ – obesity; ГГ – hyperglycemia

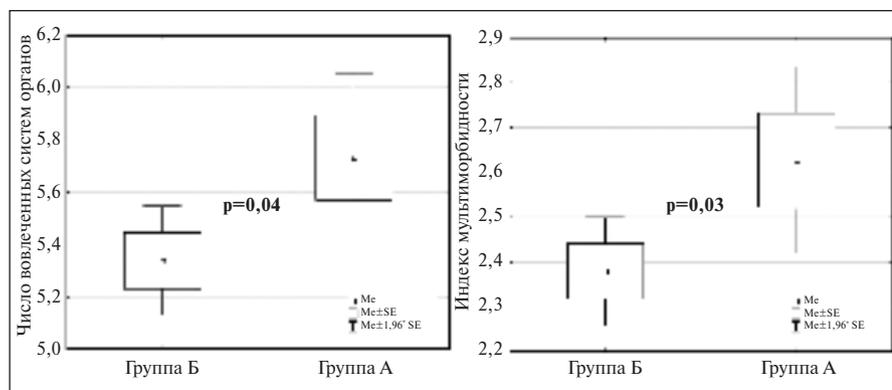


Рис. 3. Индекс мультиморбидности CIRS в группах А и В
Fig. 3. CIRS multimorbidity index in groups A and B

ускорение развития атеросклероза и/или прямое взаимодействие МК с различными метаболическими путями, участвующими в возникновении ССЗ как при подагре, так и при РА [33]. Однако следует иметь в виду возможность существования и альтернативной гипотезы, согласно которой ГУ вторична и является первым признаком почечной дисфункции, которая позже перерастает в гипертензию с многочисленными сердечно-сосудистыми осложнениями [5, 9].

Тем не менее появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что снижение концентрации МК в сыворотке

терапии, не достигли не только целевого уровня МК, но и формальной нормоурикемии, что и побудило нас отнести их в группу больных РА с ГУ.

Заключение. Результаты настоящего исследования подчеркивают возможную клиническую ценность выявления и коррекции ГУ у больных РА, учитывая ее тесную связь с такими сопутствующими заболеваниями, как АГ, ХБП, МС и ожирение, которые являются потенциально модифицируемыми (посредством уратснижающей терапии) предикторами развития ССЗ.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol.* 2020 Jul;16(7):380-390. doi: 10.1038/s41584-020-0441-1. Epub 2020 Jun 15.
- Choi HK, McCormick N, Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol.* 2022 Feb;18(2):97-111. doi: 10.1038/s41584-021-00725-9. Epub 2021 Dec 17.
- Насонова ВА, Елисеев МС, Барскова ВГ. Влияние возраста на частоту и выраженность признаков метаболического синдрома у больных подагрой. *Современная ревматология.* 2007;1(1): 31-36. [Nasonova VA, Eliseev MS, Barskova VG. Impact of age on the frequency and magnitude of the signs of metabolic syndrome in patients with gout. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2007;1(1): 31-36. (In Russ.).] Doi: 10.14412/1996-7012-2007-436
- Langenberg C, Hingorani AD, Whitty CJM. Biological and functional multimorbidity – from mechanisms to management. *Nat Med.* 2023 Jul;29(7):1649-1657. doi: 10.1038/s41591-023-02420-6. Epub 2023 Jul 18.
- Nishizawa H, Maeda N, Shimomura I. Impact of hyperuricemia on chronic kidney disease and atherosclerotic cardiovascular disease. *Hypertens Res.* 2022 Apr;45(4):635-640. doi: 10.1038/s41440-021-00840-w. Epub 2022 Jan 19.
- Sanchez-Lozada LG. The Pathophysiology of Uric Acid on Renal Diseases. *Contrib Nephrol.* 2018;192:17-24. doi: 10.1159/000484274. Epub 2018 Jan 23.
- Maruhashi T, Hisatome I, Kihara Y, Higashi Y. Hyperuricemia and endothelial function: From molecular background to clinical perspectives. *Atherosclerosis.* 2018 Nov;278: 226-231. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.10.007. Epub 2018 Oct 6.
- Dalbeth N, Choi HK, Terkeltaub R. Review: Gout: A Roadmap to Approaches for Improving Global Outcomes. *Arthritis Rheumatol.* 2017 Jan;69(1):22-34. doi: 10.1002/art.39799.
- Richette P, Perez-Ruiz F, Doherty M, et al. Improving cardiovascular and renal outcomes in gout: what should we target? *Nat Rev Rheumatol.* 2014 Nov;10(11):654-61. doi: 10.1038/nrrheum.2014.124. Epub 2014 Aug 19.
- Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, et al. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, double-blind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis.* 2012 Nov;71(11): 1839-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2011-200908. Epub 2012 May 14.
- Гордеев АВ, Олюнин ЮА, Галушко ЕА и др. Ревматоидный артрит и сердечно-сосудистые заболевания: близкие родственники или друзья? *Современная ревматология.* 2023;17(2):16-22.
- [Gordeev AV, Olyunin YuA, Galushko EA, et al. Rheumatoid arthritis and cardiovascular diseases: close relatives or friends? *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2023;17(2):16-22. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-16-22
- Насонов ЕЛ, Попкова ТВ, Новикова ДС. Сердечно-сосудистая патология при ревматических заболеваниях. *Терапевтический архив.* 2016;(5):4-12. [Nasonov EL, Popkova TV, Novikova DS. Cardiovascular pathology in rheumatic diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2016;(5):4-12. (In Russ.).]
- Chiou A, England BR, Sayles H, et al. Coexistent Hyperuricemia and Gout in Rheumatoid Arthritis: Associations With Comorbidities, Disease Activity, and Mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020 Jul;72(7): 950-958. doi: 10.1002/acr.23926. Epub 2020 Jun 7.26
- Елисеев МС. Хроническая болезнь почек: роль гиперурикемии и возможности уратснижающей терапии. *Современная ревматология.* 2018;12(1):60-65. [Eliseev MS. Chronic kidney disease: the role of hyperuricemia and the possibility of urate-lowering therapy. *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal.* 2018;12(1): 60-65. (In Russ.).] doi: 10.14412/1996-7012-2018-1-60-65
- Барскова ВГ. Рациональные подходы к диагностике подагры (по материалам рекомендаций Европейской антиревматиче-

- ской лиги). Современная ревматология. 2007;1(1):10-12.
- [Barskova VG. Rational approaches to diagnosing gout (according to the European Anti-rheumatic League Guidelines). *Sovremennaya revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2007;1(1):10-12. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2007-432
16. Елисеев МС. Уратснижающая терапия и функция почек. Современная ревматология. 2023;17(2):109-115.
- [Eliseev MS. Urate-lowering therapy and kidney function. *Sovremennaya Revmatologiya = Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(2):109-115. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-109-115
17. Weber BN, Giles JT, Liao KP. Shared inflammatory pathways of rheumatoid arthritis and atherosclerotic cardiovascular disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2023 Jul;19(7):417-428. doi: 10.1038/s41584-023-00969-7. Epub 2023 May 25.
18. Duruöz MT, Ataman S, Bodur H, et al. Prevalence of cardiovascular diseases and traditional cardiovascular risk factors in patients with rheumatoid arthritis: a real-life evidence from BioSTAR nationwide registry. *Rheumatol Int*. 2024 Feb;44(2):291-301. doi: 10.1007/s00296-023-05515-y. Epub 2023 Dec 29.
19. Joosten LAB, Crisan TO, Bjornstad P, Johnson RJ. Asymptomatic hyperuricaemia: a silent activator of the innate immune system. *Nat Rev Rheumatol*. 2020 Feb;16(2):75-86. doi: 10.1038/s41584-019-0334-3. Epub 2019 Dec 10.
20. Gaffo AL, Jacobs DR Jr, Sijtsma F, et al. Serum urate association with hypertension in young adults: analysis from the Coronary Artery Risk Development in Young Adults cohort. *Ann Rheum Dis*. 2013 Aug;72(8):1321-7. doi: 10.1136/annrheumdis-2012-201916. Epub 2012 Sep 14.
21. Loeffler LF, Navas-Acien A, Brady TM, et al. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):811-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.183244. Epub 2012 Feb 21.
22. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011 Dec 8;365(23):2205-19. doi: 10.1056/NEJMra1004965.
23. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum*. 2016 Jun;45(6):663-8. doi: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014. Epub 2015 Dec 2.
24. 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.
25. Jebakumar AJ, Udayakumar PD, Crowson CS, Matteson EL. Occurrence of gout in rheumatoid arthritis: it does happen! A population-based study. *Int J Clin Rheumatol*. 2013 Aug;8(4):433-437. doi: 10.2217/ijr.13.45.
26. Urano W, Yamanaka H, Tsutani H, et al. The inflammatory process in the mechanism of decreased serum uric acid concentrations during acute gouty arthritis. *J Rheumatol*. 2002 Sep;29(9):1950-3.
27. Cleophas MC, Crisan TO, Joosten LA. Factors modulating the inflammatory response in acute gouty arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Mar;29(2):163-170. doi: 10.1097/BOR.0000000000000366.
28. Inaba S, Sautin Y, Garcia GE, Johnson RJ. What can asymptomatic hyperuricaemia and systemic inflammation in the absence of gout tell us? *Rheumatology (Oxford)*. 2013 Jun;52(6):963-5. doi: 10.1093/rheumatology/ket001. Epub 2013 Feb 13.01
29. Pierce BL, Burgess S. Efficient design for Mendelian randomization studies: subsample and 2-sample instrumental variable estimators. *Am J Epidemiol*. 2013 Oct 1;178(7):1177-84. doi: 10.1093/aje/kwt084. Epub 2013 Jul 17.
30. Davies NM, Holmes MV, Davey Smith G. Reading Mendelian randomisation studies: a guide, glossary, and checklist for clinicians. *BMJ*. 2018 Jul 12;362:k601. doi: 10.1136/bmj.k601.
31. Cullerton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1999 Jul 6;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
32. Johnson RJ, Bakris GL, Borghi C, et al. Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2018 Jun;71(6):851-865. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.12.009. Epub 2018 Feb 27.
33. Gagliardi AC, Miname MH, Santos RD. Uric acid: A marker of increased cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2009 Jan;202(1):11-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.022. Epub 2008 May 21.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

09.04.2025/07.07.2025/11.07.2025

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Работа выполнена в рамках государственного задания по теме № 125020301268-4.

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.

This study was conducted as part of the state-funded research project №125020301268-4.

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.

Гордеев А.В. <https://orcid.org/0000-0001-9820-8851>

Матьянова Е.В. <https://orcid.org/0000-0003-2135-5524>

Глухова С.И. <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>

Зоткин Е.Г. <https://orcid.org/0000-0002-4579-2836>