

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-74-80>
УДК 616.153.857+616-002.78]:575.21

Иммунологические особенности фенотипов гиперурикемии и подагры

Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И., Глухова С.И.

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

Аннотация

Современная фенотипическая классификация гиперурикемии (ГУ) и подагры основана на наличии/отсутствии у лиц с повышенным уровнем мочевой кислоты (МК) кристаллов моноурата натрия (МУН), клинических признаков подагры и тофусов. Существует гипотеза, что выраженность субклинического воспаления для разных фенотипов ГУ и подагры может отличаться.

Цель исследования: проверка гипотезы о нарастании интенсивности системного воспаления по мере прогрессирования ГУ у пациентов в рамках предложенной фенотипической классификации.

Материал и методы. Обследованы 220 пациентов с ГУ (МК > 360 мкмоль/л) старше 18 лет, которые были разделены на фенотипы: бессимптомная ГУ (БГУ); БГУ с кристаллами МУН (БГУ+кристаллы) (верифицированы при ультразвуковом исследовании (УЗИ) или анализе синовиальной жидкости); интермиттирующая подагра (П); тофусная подагра (П+тофусы). Сравнительная характеристика групп включала оценку частоты сопутствующих заболеваний, обменных нарушений, основных лабораторных параметров.

Результаты. По результатам фенотипирования группа пациентов с БГУ составила 40 (18,2%), БГУ+кристаллы – 26 (11,8%), П – 111 (50,5%), П+тофусы – 43 (19,5%) человека. Возраст в группах был сопоставим ($p = 0,5$). Выявлено нарастание частоты артериальной гипертензии (АГ) и нефролитиаза в ряду БГУ – БГУ+кристаллы – П – П+тофусы ($p = 0,0006$ и $p = 0,00006$ соответственно). Отмечалось статистически значимое последовательное нарастание медианы показателя ИЛ-6 в группах от БГУ до П+тофусы ($p = 0,0001$). Также у пациентов с БГУ без кристаллов МУН медиана сывороточного уровня ИЛ-18 была меньше таковой в группе П+тофусы ($p = 0,01$). Уровень высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) статистически значимо различался у пациентов с БГУ в сравнении с пациентами с П и П+тофусы ($p = 0,04$ в обоих случаях). Корреляционный анализ выявил слабую положительную связь между уровнями МК и ИЛ-6 ($r = 0,14$; $p < 0,05$) и уровнями МК и вчСРБ ($r = 0,26$; $p < 0,05$) в общей группе ($n = 220$). Слабая корреляция между уровнями ИЛ-6 и МК сохранялась и внутри каждой из групп ($p < 0,05$ во всех случаях). Также была установлена умеренная положительная корреляция между уровнями МК и ИЛ-8 ($r = 0,36$; $p < 0,05$) у пациентов в группе БГУ ($n = 40$).

Выводы. Выраженность хронического воспаления при ГУ связана с уровнем МК в сыворотке крови и наличием кристаллов МУН и нарастает по ходу прогрессии от БГУ до хронической тофусной подагры.

Ключевые слова:	мочевая кислота; гиперурикемия; подагра; иммунология; интерлейкины; С-реактивный белок; артериальная гипертензия; нефролитиаз.
Финансирование:	работа выполнена в рамках фундаментальной научной темы «Разработка подходов к фенотипированию аутовоспалительных дегенеративных ревматических заболеваний на основе сравнительного изучения биохимических, иммунологических и генетических факторов, связанных с состоянием костной, хрящевой, мышечной и жировой тканей» № 125020501433–4.
Соответствие принципам этики:	исследование было одобрено локальным этическим комитетом Научно-исследовательского института ревматологии имени В.А. Насоновой (протокол № 07, заседание от 13 марта 2025 г.). Все пациенты подписали информированное согласие.
Для цитирования:	Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И., Глухова С.И. Иммунологические особенности фенотипов гиперурикемии и подагры. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2026;41(3):74–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-74-80

Immunological features of hyperuricemia and gout phenotypes

Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Ya.I., Glukhova S.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (V.A. Nasonova NIIR), 34a, Karshirskoe shosse, Moscow, 115522, Russian Federation

Abstract

Current phenotypic classification of hyperuricemia (HU) and gout is based on the presence/absence of monosodium urate (MSU) crystals, clinical signs of gout, and tophi in individuals with elevated uric acid (UA) levels. It is hypothesized that the severity of subclinical inflammation may differ for HU and gout phenotypes.

Aim: To test the hypothesis of increasing systemic inflammation intensity with HU progresses in patients within the proposed phenotypic classification.

Material and Methods. 220 patients with HU (UA > 360 $\mu\text{mol/L}$) over 18 years of age were examined and divided into the following phenotypes: asymptomatic HU (AHU); AHU with MSU crystals (verified by ultrasound or synovial fluid analysis) (AHU+crystals); intermittent gout (G); tophaceous gout (G+tophi). Comparative characteristics of the groups included an assessment of the frequency of comorbidities, metabolic disorders, and the main laboratory parameters.

Results. According to phenotyping results, the group of patients with AHU consisted of 40 people (18.2%), AHU+crystals – 26 (11.8%), G – 111 (50.5%), G+tophi – 43 (19.5%). The age in the groups was comparable ($p = 0.5$). An increase in the incidence of arterial hypertension and nephrolithiasis was revealed in the series AHU – AHU+crystals – G – G+tophi ($p = 0.0006$ and $p = 0.00006$, respectively). There was a statistically significant sequential increase in the median value of IL-6 in the groups from AHU to G+tophi ($p = 0.0001$). Also, in patients with AHU without MSU crystals, the average serum level of IL-18 was lower than that in the G+tophi group ($p = 0.01$). The level of highly sensitive C-reactive protein (hsCRP) was statistically significantly different in patients with AHU compared to patients with G and G+tophi ($p = 0.04$ in both cases). Correlation analysis revealed a weak positive association between UA and IL-6 levels ($r = 0.14$, $p < 0.05$) and UA and hsCRP levels ($r = 0.26$, $p < 0.05$) in the general group ($n = 220$). A weak correlation between IL-6 and UA levels was also observed within each group ($p < 0.05$ in all cases). A moderate positive correlation was also found between UA and IL-8 levels ($r = 0.36$, $p < 0.05$) in patients in the AHU group ($n = 40$).

Conclusions. The severity of chronic inflammation in HU is associated with the level of serum UA in the blood and the presence of MSU crystals, and increases during the progression from AHU to chronic tophaceous gout.

Keywords:	uric acid; hyperuricemia; gout; immunology; interleukins; C-reactive protein; arterial hypertension; nephrolithiasis.
Funding:	the work was carried out by the study "Development of approaches to phenotyping autoinflammatory degenerative rheumatic diseases based on a comparative study of biochemical, immunological and genetic factors associated with the state of bone, cartilage, muscle and adipose tissue" No. 125020501433–4.
Compliance with ethical standards:	the study was approved by the local ethics committee of the V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (protocol No. 07, from March 13, 2025). All patients signed informed consent.
For citation:	Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Ya.I., Glukhova S.I. Immunological features of hyperuricemia and gout phenotypes. <i>Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2026;41(3):74–80. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-3-74-80

Введение

Подагра и бессимптомная гиперурикемия (БГУ) привлекли к себе пристальное внимание в связи с высокой, растущей распространенностью и их негативным влиянием на общую и сердечно-сосудистую смертность, риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, болезней почек и метаболических нарушений [1, 2]. Считается, что подагра – заболевание, возникающее исключительно при повышении сывороточного уровня мочевой кислоты (МК) и характеризующееся острыми приступами артрита в случае формирования и депонирования кристаллов моноурата натрия (МУН) в суставах, бурсах и периартикулярных тканях. Поскольку именно высокий уровень МК в крови опосредует как локальный, так и системный вос-

палительный процесс, лечение подагры и гиперурикемии (ГУ) заключается в снижении сывороточного уровня МК в крови. Основной причиной выбора в качестве порогового для определения ГУ уровня МК в крови <360 мкмоль/л, и одновременно целевого при лечении подагры, является возможность при превышении этого показателя образования кристаллов МУН в условиях, близких к физиологическим. Однако минимальный уровень МК, необходимый для отложения кристаллов МУН, до сих пор неизвестен, и он явно меньше канонического значения (< 360 мкмоль/л) [3]. Кроме того, патогенез подагры не ограничивается только ГУ и наличием кристаллов МУН, так как ГУ не всегда вызывает острые приступы подагрического артрита даже в присутствии кристаллов. Так, хотя ГУ и подагра

связаны механистически, более $\frac{3}{4}$ лиц с БГУ не имеют отложений кристаллов МУН, а подагра развивается лишь у много меньшей части пациентов с БГУ (в среднем у 1 из 11 лиц за 15-летний период наблюдения) [4].

Доказано, что ГУ – это независимый фактор риска развития подагры, и чем выше сывороточный уровень МК в крови, тем выше этот риск [4]. Но связь эта не линейная, а риск в целом не столь велик, и даже при уровне МК > 10 мг/дл (> 600 мкмоль/л) он меньше 50%, что предполагает участие в патогенезе заболевания и иных, дополняющих ГУ, компонентов [4, 5]. Считается, что обязательным «промежуточным» этапом при трансформации БГУ в подагру является формирование кристаллов МУН, за которым следует развитие острых приступов подагрического артрита и при дальнейшем прогрессировании, возможном в случае естественного течения заболевания, – хронической подагры (хронического подагрического артрита), образование тофусов, а при поражении костных структур – подагрической артропатии [5]. При этом очевидно, что дебют подагры и ее дальнейшая прогрессия невозможны без дополняющих БГУ и способствующих кристаллизации факторов и патогенетических механизмов, связанных с иммунным воспалением [6]. Хотя и МК как в растворенной форме, так и в виде кристаллов МУН может индуцировать процесс хронического системного воспаления, ключевыми маркерами которого являются интерлейкин-1 (ИЛ-1), а также ИЛ-6, ИЛ-18, С-реактивный белок (СРБ) [7], следует предположить, что в каждом из перечисленных вариантов (фенотипов) ГУ (БГУ без кристаллов МУН, БГУ с кристаллами МУН, интермиттирующая подагра, хроническая тофусная подагра), воспалительный процесс может иметь свои особенности. Можно полагать, что причиной вероятных отличий в выраженности хронического воспаления может быть наличие кристаллов МУН, количество которых в указанных фенотипах ГУ ожидаемо нарастает (от полного их отсутствия (БГУ без кристаллов МУН) до наличия крупных депозитов (хроническая тофусная подагра). В таком случае интенсивность воспаления должна последовательно нарастать от БГУ без кристаллов до хронической тофусной подагры.

Цель исследования: проверить гипотезу о нарастании интенсивности системного воспаления по мере прогрессирования ГУ в рамках предложенного фенотипирования течения заболевания (БГУ без кристаллов МУН, БГУ с кристаллами МУН, интермиттирующая подагра, хроническая тофусная подагра).

Материал и методы

В проспективное одноцентровое исследование, проводимое на базе ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой», были включены 220 пациентов, соответствующих нижеперечисленным критериям.

Критерии включения

1. Пациенты в возрасте старше 18 лет, подписавшие информированное согласие.
2. Наличие ГУ (МК сывотки более 360 мкмоль/л).

Критерии исключения

1. Нормоурикемия.
2. Пациенты, не способные выполнить действие/процедуру.
3. Наличие иных воспалительных ревматических заболеваний, включая другие микрокристаллические артропатии.

4. Наличие злокачественных новообразований в анамнезе.

5. Неподписанное информированное согласие.

6. Беременность, кормление грудью.

Диагноз подагры во всех случаях был поставлен в соответствии с классификационными критериями ACR/EULAR 2015 г. Пациентам, не соответствовавшим данным критериям и с наличием сывоточного уровня МК > 360 мкмоль/л, устанавливался диагноз БГУ.

Обследование включало сбор анамнеза и данных медицинской документации о наличии сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии (АГ), перенесенных острых инфарктах миокарда (ОИМ), острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), ишемической болезни сердца (ИБС)), сахарного диабета 2-го типа (СД2), нефролитиаза у каждого пациента; осмотр и измерение антропометрических данных (рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ) по формуле Кетле), всем больным определялся уровень артериального давления по методу Н.С. Короткова.

Лабораторное обследование включало в себя определение скорости оседания эритроцитов (СОЭ), уровней глюкозы, гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), МК, креатинина, холестерина (ХС), высокочувствительного СРБ (вЧСРБ), а также уровней ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-18 в крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) (наборы «Вектор-Бест», Россия). Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле CKD-EPI.

Признаки депонирования кристаллов МУН (симптом двойного контура, вид «метели», тофусы) определялись по результатам ультразвукового исследования (УЗИ) согласно рекомендациям ACR/EULAR 2015 г. на аппарате Voluson-I (Германия). При необходимости у части пациентов было выполнено исследование синовиальной жидкости, полученной путем пункции коленного сустава или суставов стоп, на наличие кристаллов МУН методом поляризационной микроскопии с компенсатором (микроскоп Olympus CX31-P, Япония).

Все пациенты были стратифицированы в группы, соответствующие сравниваемым фенотипам ГУ:

- бессимптомная гиперурикемия (БГУ);
- БГУ с наличием кристаллов МУН, верифицированных по данным УЗИ или анализа синовиальной жидкости (БГУ+кристаллы);
- интермиттирующая подагра (П);
- тофусная подагра (П+тофусы).

Статистический анализ проводился с помощью статистического анализа данных STATISTICA 12 for Windows (StatSoft Inc., США). Нормально распределенные количественные показатели представлены средним значением и стандартным отклонением ($M \pm SD$). При отсутствии нормального распределения данные представлены медианой (Me) и межквартильным промежутком [25; 75 перцентили]. Категориальные показатели описывались абсолютными и относительными (в %) частотами, n (%). Для сравнения средних значений нормально распределенных количественных показателей в трех и более независимых группах использовался однофакторный дисперсионный анализ с апостериорными межгрупповыми сравнениями по парному критерию Стьюдента, при отсутствии нормального распределения показателей в группах – критерий Краскела – Уоллиса в сочетании с критерием Манна – Уитни. При множественных сравнениях независимых

выборки применялась поправка Бонферрони (пороговое значение $p = 0,0125$). Для сравнения категориальных показателей в независимых группах использовался χ^2 -критерий Пирсона. Анализ взаимосвязей нормально распределенных количественных показателей проводился с помощью коэффициента корреляции Пирсона или коэффициента корреляции Спирмена при отсутствии нормального распределения. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез составлял 0,05.

Результаты

В исследование были включены 220 пациентов с ГУ, разделенных на 4 группы: БГУ – 40 (18,2%), БГУ+кристаллы – 26 (11,8%), П – 111 (50,5%), П+тофусы – 43 (19,5%) пациента. В группе БГУ+кристаллы у 13 (50%) пациентов были выявлены признаки депонирования кристаллов МУН в коленном суставе и у 12 (46%) в коленном и/или I плюснефаланговом суставе, у 2 (8%) пациентов верифицированы кристаллы МУН по данным анализа синовиальной жидкости (все пациенты без текущих признаков артрита или анамнестических данных, свидетельствующих о наличии артрита). Сравнительная характеристика пациентов в группах представлена в таблице 1.

Анализ демографических характеристик исследуемых групп продемонстрировал статистически значимое преобладание женщин в когортах БГУ и БГУ+кристаллы, в сравнении с группами пациентов с П и П+тофусами ($p < 0,00001$). Статистически значимых различий по возрасту и ИМТ в четырех группах получено не было ($p > 0,05$).

Для большинства исследуемых сопутствующих заболеваний их частота последовательно нарастала в зависимости от фенотипа ГУ (от БГУ до П+тофусы), однако статистически значимой эта закономерность была только для АГ ($p = 0,0006$) и нефролитиаза ($p = 0,00006$). При попарном сравнении групп были установлены статисти-

чески значимые различия в частоте выявления АГ между группами БГУ и П ($p = 0,017$), БГУ и П+тофусы ($p < 0,00001$), БГУ+кристаллы и П+тофусы ($p = 0,006$), а также между П и П+тофусы ($p = 0,01$). Были выявлены различия при попарном сравнении в отношении нефролитиаза для групп: БГУ и П+тофусы ($p = 0,002$), П и П+тофусы ($p = 0,00001$) и БГУ+кристаллы и П+тофусы ($p = 0,004$). Не было обнаружено статистически значимых различий в распространенности СД2, ИБС, ОИМ и ОНМК ($p > 0,05$ во всех случаях). Помимо этого, был выявлен больший уровень ГГТ у пациентов из группы БГУ в сравнении с П ($p = 0,008$) и БГУ с П+тофусы ($p = 0,04$).

Анализ лабораторных показателей показал статистически значимое последовательное нарастание показателей МК ($p = 0,00001$) и креатинина ($p = 0,0003$) от БГУ до П+тофусы. При попарном сравнении групп были выявлены статистически значимые различия в группах при сравнении сыровоточного уровня МК: БГУ и П ($p = 0,00003$), БГУ и П+тофусы ($p < 0,00001$), БГУ+кристаллы и П ($p = 0,02$), БГУ+кристаллы и П+тофусы (0,0004), П и П+тофусы ($p = 0,04$) и при сравнении сыровоточного уровня креатинина: БГУ и П ($p = 0,0006$), БГУ и П+тофусы ($p = 0,0002$), БГУ+кристаллы и П+тофусы ($p = 0,02$). Для СКФ была отмечена та же тенденция, но она не была статистически значима, однако при попарном сравнении было определено меньшее среднее значение показателя в группе П+тофусы в сравнении с БГУ ($p = 0,02$).

Сравнение иммунологических показателей в сформированных группах приведено в таблице 2.

Отмечались статистически значимые различия с последовательным ростом медианы уровня ИЛ-6 в группах от БГУ до П+тофусы ($p = 0,0001$). Статистически значимых различий сыровоточных уровней ИЛ-1 β , ИЛ-18 и ИЛ-8 в четырех группах выявлено не было ($p > 0,05$).

Далее было выполнено попарное сравнение отдельных показателей в группах. Пациенты с БГУ имели ста-

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов в группах (общее число пациентов $n = 220$)

Table 1. Clinical group characteristics of patients included in the study (total $n = 220$)

Характеристика	БГУ, $n = 40$	БГУ+ кристаллы, $n = 26$	П, $n = 111$	П+тофусы, $n = 43$	p^*
Общие данные					
Возраст, лет, $M \pm SD$	47,8 $\pm$ 12,9	51,3 $\pm$ 12,6	48,5 $\pm$ 10,9	50,7 $\pm$ 11,7	0,5
Мужчины, n (%)	18 (45)	13 (50)	96 (86,5)	37 (86)	<0,00001
ИМТ, кг/м ² , $M \pm SD$	29,7 $\pm$ 7,2	30,5 $\pm$ 6,3	29,9 $\pm$ 6,1	29 $\pm$ 5	0,6
Сопутствующие заболевания					
АГ, n (%)	15 (37,5)	13 (50)	66 (59,5)	35 (81,4)	0,0006
ИБС, n (%)	1 (2,5)	0 (0)	6 (5,4)	5 (11,6)	0,1
ОИМ, n (%)	0 (0)	0 (0)	2 (1,8)	2 (4,7)	0,1
ОНМК, n (%)	0 (0)	0 (0,0)	2 (1,8)	0 (0)	0,6
СД2, n (%)	3 (7,5)	3 (11,5)	10 (9)	7 (16,3)	0,6
Нефролитиаз, n (%)	4 (10)	2 (7,7)	12 (10,8)	17 (39,5)	0,00006
Лабораторные данные					
Глюкоза, ммоль/л, $M \pm SD$	5,4 $\pm$ 0,1	5,4 $\pm$ 0,9	5,6 $\pm$ 0,8	5,5 $\pm$ 0,7	0,8
ГГТ, ед/л, Me [25; 75 перцентиль]	25,5 [19,3; 33,1]	28,0 [11,8; 44,0]	44,4 [28,8; 64,6]	37,2 [26,2; 67,5]	0,02
ЩФ Ед/л, $M \pm SD$	99,4 $\pm$ 38,3	107,9 $\pm$ 42,6	92,7 $\pm$ 29,2	83,4 $\pm$ 24,7	0,2
ХС, ммоль/л, $M \pm SD$	5,3 $\pm$ 1,2	5,1 $\pm$ 0,8	5,4 $\pm$ 1,2	5,6 $\pm$ 1,3	0,7
МК, мкмоль/л, $M \pm SD$	418,6 $\pm$ 43,7	442,4 $\pm$ 75,0	495,8 $\pm$ 108,2	536,4 $\pm$ 113,1	<0,00001
Креатинин, мкмоль/л, $M \pm SD$	79,2 $\pm$ 18,4	85,1 $\pm$ 16,4	95,8 $\pm$ 22,1	99,6 $\pm$ 22,2	0,0003
СОЭ, мм/ч, Me [25; 75 перцентиль]	13 [4,0; 20,0]	10,5 [4,0; 15,0]	13,0 [4,0; 21,5]	14 [9,0; 26,0]	0,1
СКФ, мл/мин/1,73м ² , $M \pm SD$	86,8 $\pm$ 17,9	84,9 $\pm$ 17,7	80,1 $\pm$ 21,3	74,7 $\pm$ 20,0	0,08
СКФ < 60 мл/мин/1,73м ² , n (%)	4 (10)	1 (3,8)	19 (17,1)	12 (27,9)	0,2

Примечание: p^* – достигнутый уровень значимости при сравнении четырех независимых количественных выборок/при сравнении четырех независимых категориальных выборок.

Таблица 2. Сравнение иммунологических показателей у пациентов с различными фенотипами гиперурикемии (общее число пациентов $n = 220$)
Table 2. Comparison of immunological parameters in patients with different phenotypes of HU (total $n = 220$)

Характеристика	БГУ, <i>n</i> = 40	БГУ+ кристаллы, <i>n</i> = 26	П, <i>n</i> = 111	П+тофусы, <i>n</i> = 43	<i>p</i> *
	Лабораторные данные				
ИЛ-1β, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	0,013 [0,002; 0,07]	0,025 [0,005; 0,14]	0,019 [0,003; 0,56]	0,027 [0,007; 0,73]	0,3
ИЛ-6, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	0,07 [0,02; 0,49]	0,29 [0,04; 5,58]	0,5 [0,08; 6,3]	2,8 [0,15; 10,2]	0,0001
ИЛ-8, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	16,7 [6,8; 46,2]	10,9 [6,8; 19,6]	12,3 [7,9; 21,2]	14,0 [9,7; 30,3]	0,5
ИЛ-18, пг/мл, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	252,2 [183,2; 345,6]	253,9 [201,2; 397,8]	287,7 [255,2; 387,4]	357,6 [233,9; 415,7]	0,08
вЧСРБ, мг/л, <i>Me</i> [25; 75 перцентиль]	2,7 [0,5; 5,1]	3,1 [1,2; 5,7]	4,1 [2,3; 8,4]	5,3 [2,3; 12,5]	0,06
вЧСРБ > 5 мг/л. <i>n</i> (%)	7 (17,5)	6 (23,1)	34 (30,6)	20 (46,5)	0,07

Примечание: p^* – достигнутый уровень значимости при сравнении четырех независимых количественных выборок/при сравнении четырех независимых категориальных выборок.

статистически значимые различия с меньшей медианой уровня вЧСРБ в сравнении с пациентами с П ($p = 0,04$) и П+тофусы ($p = 0,04$), а при сравнении пациентов с наличием кристаллов МУН (БГУ+кристаллы, П и П+тофусы) статистически значимых различий получено не было ($p > 0,05$ во всех случаях). Также у пациентов с БГУ без кристаллов МУН медиана уровня сывороточного ИЛ-18 была меньше таковой в группе П+тофусы ($p = 0,01$).

При проведении корреляционного анализа была выявлена слабая положительная связь между уровнями МК и ИЛ-6 ($r = 0,14$; $p < 0,05$) и уровнями МК и вЧСРБ ($r = 0,26$; $p < 0,05$) у всех пациентов, включенных в исследование ($n = 220$). Слабая корреляция между уровнями ИЛ-6 и МК сохранялась и внутри каждой из групп ($r = 0,1$; $p < 0,05$ во всех случаях). Помимо этого, была выявлена умеренная положительная корреляция между уровнями МК и ИЛ-8 ($r = 0,36$; $p < 0,05$) у пациентов в группе БГУ ($n = 40$).

Обсуждение

Физиологический ответ на повышенный уровень растворенной МК характеризуется стандартной для врожденного иммунитета реакцией, заключающейся в ее взаимодействии с Toll-подобными рецепторами (TLR) и приводящей к активации инфламмосомы NOD-подобного рецепторного белка 3 (NLRP3), последовательно запускающей выработку цистеин-аспарагиновой протеазы-1 (каспазы-1), ИЛ-1 β , ИЛ-18 и других цитокинов, обуславливая формирование вялотекущего хронического воспаления, способствующего, в том числе, развитию сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью [8]. Схожим образом происходит стимуляция TLR и кристаллами МУН при процессе трансформации метаболической ГУ в подагру, что также инициирует развитие системного воспаления с участием аналогичных механизмов, сопровождающихся гиперпродукцией тех же провоспалительных белков, включая ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-6, ИЛ-8 и др. [9].

По данным Estevez-Garcia I.O., et al. [10], где для идентификации кристаллов МУН, как и в нашем исследовании, использовали УЗИ суставов, средние сывороточные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 в крови были практически одинаковыми у пациентов с БГУ и подагрой, превышая таковые в контроле. Однако при выявлении ультразвуковых признаков депонирования кристаллов, независимо от диагноза (БГУ или подагра), уровни ИЛ-6, ИЛ-8 были выше, чем у тех пациентов, где кристаллы обнаружены не были ($p = 0,005$ и $p = 0,026$ соответственно). Любопытно, что частота ультразвуковых признаков наличия кристаллов МУН при БГУ и подагре не отличалась. Это явно диссоциирует с изложенной выше гипотезой Dalbeth N., et al. о

стадийном течении подагры и устоявшимся с 60-х гг. прошлого века мнением, что наличие кристаллов МУН – ее непреложный атрибут [5, 11].

В нашем случае средние сывороточные уровни ИЛ-6 в крови, но не остальных исследуемых цитокинов, последовательно нарастали в сравниваемых группах от БГУ без кристаллов МУН до тофусной подагры ($p < 0,0001$). То есть выраженность «базового», не связанного с острым артритом, воспаления прогрессивно нарастала в представленном ряду фенотипов подагры. При этом именно между уровнями ИЛ-6 и МК была выявлена прямая корреляционная связь, которая сохранялась и внутри каждой из сформированных групп ($p < 0,05$). Аналогичная корреляция наблюдалась и для сывороточных уровней МК и вЧСРБ.

Lu Y., et al. [12] проанализировали ассоциацию индекса системного воспалительного ответа (Systemic inflammatory response index, (SIRI)) отдельно с сывороточным уровнем МК в общей популяции, а также с ГУ и подагрой у взрослых американцев, обследованных в рамках программы Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health And Nutrition Examination Survey, NHANES). Данный индекс был разработан в качестве альтернативы более дорогому определению сывороточных уровней провоспалительных цитокинов, не использующихся в рутинной клинической практике (фактор некроза опухоли α (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-6 и др.). Независимо от модели (без поправки на коварианты; с поправкой на возраст, пол, расу, ИМТ, ИМТ в % от роста, умеренную физическую активность, выкуривание не менее 100 сигарет в течение жизни, наличие СД2 и АГ), ассоциация с индексом SIRI была прямой во всех трех случаях. Более того, хотя сравнение между тремя группами (уровень МК, ГУ и подагра) не проводилось, сила ассоциаций представлялась идентичной и весьма сильной во всех сформированных группах ($p > 0,00001$).

В недавнем и единственном на сегодняшний день, во многом схожем с нашим исследованием Peral-Garrido M.L., et al. [13] провели сравнение интенсивности системного воспаления у пациентов с ГУ с и без кристаллов МУН, выявляемых, как и в нашем случае, по данным УЗИ суставов. Из 100 пациентов с ГУ сформировали группу БГУ без кристаллов МУН ($n = 35$) и БГУ с кристаллами МУН ($n = 42$) и группу подагры ($n = 23$), в качестве контроля были лица с нормоурикемией ($n = 22$). Сывороточный уровень рассматриваемых цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ1-RA, ИЛ-6, sИЛ-6R, ИЛ-18, ФНО- α , трансформирующего фактора роста- β (ТФР- β), а также СРБ, кальпротекина и гелектина-3) был выше у пациентов с ГУ в сравнении с группой с нормоурикемией, но отличия между группами пациентов

с ГУ были скромными и ограничивались более высоким уровнем кальпротектина у пациентов с БГУ с кристаллами МУН в сравнении с группой БГУ без кристаллов МУН. При сравнении групп по сопутствующим заболеваниям каких-либо отличий выявлено не было. Иными словами, в отличие от наших данных, гипотеза о том, что существует связь между наличием кристаллов МУН и выраженностью системного воспаления при ГУ, не подтвердилась. Среди возможных причин отличий результатов – сопоставимый сывороточный уровень МК в группах с ГУ в работе Peral-Garrido M.L., et al. [13] и последовательное его увеличение в нашем случае (минимальный – при БГУ без кристаллов МУН и максимальный – при хронической тофусной подагре). То есть, вероятно, наличие кристаллов МУН является следствием напряженности ГУ, а большая выраженность воспаления при подагре и БГУ с кристаллами в сравнении с БГУ без кристаллов – определяющим фактором в характеристике различных фенотипов ГУ. В противовес этому, хотя сывороточный уровень СРБ, как и других провоспалительных белков во время острого приступа артрита резко увеличивается [14], его значение у пациентов с подагрой в межприступный период не является показателем, который может прогнозировать развитие приступа артрита [15].

Zeng H., et al. [16] провели исследование 65 пациентов с подагрой и 65 человек, не страдающих подагрой или другими воспалительными ревматическими заболеваниями лиц с нормальным уровнем МК в сыровотке крови, с целью создания комплексной математической модели для количественной оценки и прогнозирования риска подагры, в основу которой легли иммунные биомаркеры. Окончательная модель включила семь биомаркеров (вЧСРБ, СРБ, ИЛ-1 β , ИЛ-6, а также Th17, NLRP3 и CD4⁺/CD8⁺) и продемонстрировала исключительную дискриминационную чувствительность как при внутренней валидации, так и в независимых когортах (AUC приближалась к 1,0). Кластерный анализ дополнительно разделил пациентов с подагрой на два иммунофенотипически различных подтипа: один характеризовался гиперактивацией провоспалительных факторов, а другой – дисбалансом субпопуляций Т-клеток, подчеркивая патобиологическую гетерогенность в генезе подагры. Однако ранжирование исследуемых переменных показало, что относительный вклад в итоговую прогностическую модель продемонстрировал наибольшую значимость для вЧСРБ, за ним следовали СРБ, ИЛ-1 β и ИЛ-6. Авторы подчеркивают, что одновременное повышение уровней ИЛ-6, СРБ и вЧСРБ подтверждает парадигму системного хронического вялотекущего воспаления при подагре, что согласуется с данными о важной роли ИЛ-6 в модуляции воспаления, индуцированного кристаллами уратов [17]. В этой связи обнаруженная нами тенденция к последовательному нарастанию сывороточных уровней ИЛ-6 и вЧСРБ в ряду от БГУ без кристаллов до тофусной подагры также представляется логичной.

По нашему мнению, ассоциативные связи между наличием ультрасонографических признаков кристаллов уратов с сопутствующим воспалением могут иметь и более глобальное значение, чем связь с развитием подагры. Calabuig I., et al. [18] в наблюдательном проспективном исследовании выявили взаимосвязь между атеросклерозом сонных артерий с наличием депозитов кристаллов уратов и субклиническим воспалением в суставах, определяемых сонографически. Переменными исхода были

увеличение толщины интимы-медиа > 0,9 мм и наличие атеросклеротических бляшек, объясняющими переменными – признаки депонирования кристаллов МУН (те же, что и в нашем исследовании) и постоянный сигнал доплеровского картирования для воспалительного процесса в тестируемых суставах. Выборку составили 103 пациента с кристалл-верифицированной подагрой, тофусы присутствовали у 17 (16,7%) из них. Из всех исследуемых переменных была установлена связь между наличием ультразвуковых признаков наличия тофусов (отношение шансов [ОШ] – 1,24 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1,03–1,50) и положительным сигналом при доплерографии (ОШ – 1,67 (95% ДИ: 1,09–2,56) с наличием атеросклеротических бляшек. По нашему мнению, авторы резонно считают, что полученные ими результаты служат основанием для изменения парадигмы лечения подагры и оправдывают назначение уратснижающих препаратов сразу после постановки диагноза, вопреки мнению экспертов о необходимости лекарственной коррекции урикемии лишь при прогрессировании заболевания (частых рецидивах приступов артрита, обнаружении подкожных тофусов) [19].

Некоторым ограничением нашего исследования являются статистически значимые различия по полу между БГУ и БГУ с кристаллами МУН (45–50% мужчин) и интермиттирующей подагрой и тофусной подагрой (> 86% мужчин) ($p < 0,0001$).

Заключение

Таким образом, выраженность хронического воспаления при ГУ может быть связана как с выраженностью ГУ, так и с накоплением кристаллов МУН в рамках принятой фенотипической классификации.

Не исключено, что нарастание выраженности хронического воспаления по мере прогрессии ГУ связано именно с увеличением накопления кристаллов МУН от фенотипа «ГУ без кристаллов МУН» до «хронической тофусной подагры». С этим может быть связано и параллельное нарастание частоты АГ, нефролитиаза, сывороточного уровня ГГТ и снижения СКФ, которые были выявлены нами ранее [20].

Если будут подтверждаться данные о непосредственном участии кристаллов МУН в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний при ГУ, это может служить основанием для изменения подходов к формированию принципов лекарственной терапии. В этом случае цель лечения ГУ следует рассматривать в большей степени, исходя из возможности растворения и предотвращения образования кристаллов МУН, а также блокирования инициированного ими воспалительного процесса.

Декларация ИИ. В процессе подготовки рукописи авторы не использовали генеративные технологии искусственного интеллекта.

Литература / References

1. Borghi C., Fogacci F., Cicero A.F. Crystal clear – part I: The role of uric acid in cardiorenal disease. *Eur. J. Intern. Med.* 2025;142:106432. DOI: [10.1016/j.ejim.2025.07.028](https://doi.org/10.1016/j.ejim.2025.07.028)
2. Елисеев М.С., Новикова А.М. Коморбидность при подагре и гиперурикемии: распространенность, причины, перспективы уратснижающей терапии. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):120–128. DOI: [10.26442/00403660.2019.05.000232](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232) EDN: [TOBJUH](https://www.edn.ru/TOBJUH)
Eliseev M.S., Novikova A.M. Comorbidity in gout and hyperuricemia: prevalence, causes, prospects of urate lowering therapy. *Therapeutic Archive*. 2019;91(5):120–128. (In Russ.). DOI: [10.26442/00403660.2019.05.000232](https://doi.org/10.26442/00403660.2019.05.000232) EDN: [TOBJUH](https://www.edn.ru/TOBJUH)

3. Subbu G.R., Tiwaskar M., Muruganathan A., Rajasekar R. Prehyperuricemia Deserves More Attention in this Era of Metabolic Explosion: A Review. *J. Assoc. Physicians. India.* 2025;73(4):69–74. DOI: [10.59556/japi.73.0905](https://doi.org/10.59556/japi.73.0905)
4. Dalbeth N., House M.E., Aati O., et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. *Ann. Rheum. Dis.* 2015;74(5):908–911. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-206397](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-206397)
5. Dalbeth N., Stamp L. Hyperuricaemia and gout: time for a new staging system? *Ann. Rheum. Dis.* 2014;73(9):1598–1600. DOI: [10.1136/annrheumdis-2014-205304](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205304)
6. Zhang W.Z. Uric acid en route to gout. *Adv. Clin. Chem.* 2023;116:209–275. DOI: [10.1016/bs.acc.2023.05.003](https://doi.org/10.1016/bs.acc.2023.05.003)
7. Ruggiero C., Cherubini A., Ble A., et al. Uric acid and inflammatory markers. *Eur. Heart J.* 2006;27(10):1174–1181. DOI: [10.1093/eurheartj/ehi879](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi879)
8. Ali N. Serum Uric Acid as a Mediator of Insulin Resistance: Molecular Mechanisms and Metabolic Pathways. *Endocrinol. Diabetes Metab.* 2026;9(1):e70163. DOI: [10.1002/edm2.70163](https://doi.org/10.1002/edm2.70163)
9. Wu H., Wang Y., Ren Z., et al. Overnutrition-induced gout: An immune response to NLRP3 inflammasome dysregulation by XOD activity increased in quail. *Front. Immunol.* 2022;13:1074867. DOI: [10.3389/fimmu.2022.1074867](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1074867)
10. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Pérez E., et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2018;70(12):1814–1821. DOI: [10.1002/acr.23549](https://doi.org/10.1002/acr.23549)
11. Rosenthal A.K., Csuka M.E., Halverson P., McCarty D.J., MD: A Giant of Rheumatology. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 2024;50(1):15–23. DOI: [10.1016/j.rdc.2023.08.001](https://doi.org/10.1016/j.rdc.2023.08.001)
12. Lu Y., Lu C., Chen P., et al. Association of systemic inflammatory response index with serum uric acid levels, hyperuricemia, and gout in adults aged 20 years and older in the United States: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2025;104(30):e43566. DOI: [10.1097/MD.00000000000043566](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000043566)
13. Peral-Garrido M.L., Gómez-Sabater S., Caño R., et al. Systemic inflammation in asymptomatic hyperuricaemia with sonographic crystal deposits, including a comparison with normouricaemia and gout. *Rheumatology (Oxford).* 2025;64(4):1807–1816. DOI: [10.1093/rheumatology/keae533](https://doi.org/10.1093/rheumatology/keae533)
14. Sproston N.R., Ashworth J.J. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front. Immunol.* 2018;9:754. DOI: [10.3389/fimmu.2018.00754](https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00754)
15. Yoshida K., Glynn R.J., Choi H.K., et al. Canakinumab's Effect Against Subsequent Gout Flares and High-Sensitivity C-Reactive Protein Levels: A Causal Mediation Analysis. *Arthritis Care Res. (Hoboken).* 2023;75(4):817–824. DOI: [10.2147/JIR.S549357](https://doi.org/10.2147/JIR.S549357)
16. Zeng H., Zheng L., Wu D., et al. Exploring Immunological Determinants and Constructing a Predictive Model for Diagnosis of Gout: Insights Into Immune Biomarkers. *J Inflamm Res.* 2025;18:14629–14647. DOI: [10.2147/JIR.S549357](https://doi.org/10.2147/JIR.S549357)
17. Chen Z., Guo Q., Zhang Y., et al. A systems immunology perspective on gout pathogenesis and its precision-targeted treatment strategies. *Front. Immunol.* 2025;16:1615914. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1615914](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1615914)
- Erratum in: *Front. Immunol.* 2025;16:1713414. DOI: [10.3389/fimmu.2025.1713414](https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1713414)
18. Calabuig I., Martínez-Sanchis A., Andrés M. Sonographic Tophi and Inflammation Are Associated With Carotid Atheroma Plaques in Gout. *Front. Med. (Lausanne).* 2021;8:795984. DOI: [10.3389/fmed.2021.795984](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.795984)
19. Елисеев М.С. Рекомендации Американской коллегии ревматологов (2020 г.) по ведению больных подагрой: что нового и что спорно. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(2):129–133. DOI: [10.47360/1995-4484-2021-129-133](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133) EDN: GPVEFY
- Eliseev M.S. ACR management guidelines for the treatment of gout: What's new and what's controversial. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(2):129–133 (In Russ.). DOI: [10.47360/1995-4484-2021-129-133](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133) EDN: GPVEFY
20. Елисеев М.С., Чикина М.Н., Кузьмина Я.И. Сравнение анамнестических и лабораторных показателей у пациентов с различными фенотипами гиперурикемии (данные пилотного исследования). *Медицинский алфавит.* 2025;(28):22–26. DOI: [10.47360/1995-4484-2021-129-133](https://doi.org/10.47360/1995-4484-2021-129-133) EDN: GPVEFY
- Eliseev M.S., Chikina M.N., Kuzmina Y.I. Comparison of anamnestic and laboratory parameters in patients with different phenotypes of hyperuricemia (data from a pilot study). *Medical alphabet.* 2025;(28):22–26. (In Russ.). DOI: [10.33667/2078-5631-2025-28-22-26](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-28-22-26)

Информация о вкладе авторов

Елисеев М.С. – научное руководство работой, концепция, разработка дизайна исследования, редактирование окончательного варианта рукописи; Чикина М.Н. – сбор и обработка материала, анализ и интерпретация статистических данных, написание первоначального варианта рукописи; Кузьмина Я.И. – сбор материала, анализ и интерпретация статистических данных, написание первоначального варианта рукописи, редактирование окончательного варианта рукописи; Глухова С.И. – анализ и интерпретация статистических данных.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах

Елисеев Максим Сергеевич, канд. мед. наук, заведующий лабораторией микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: elicmax@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>.

Чикина Мария Николаевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: maria.sorokvasha@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>.

Кузьмина Янина Игоревна, младший научный сотрудник, лаборатория микрокристаллических артритов, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: jakuzma@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>.

Глухова Светлана Ивановна, канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник, отдел координации научной деятельности, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия, e-mail: sveglukhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>.

Information on author contributions

Eliseev M.S. – scientific supervision, concept, study design development, editing of the final manuscript; Chikina M.N. – data collection and processing, statistical data analysis and interpretation, writing of the initial manuscript; Kuzmina Ya.I. – data collection, statistical data analysis and interpretation, writing of the initial manuscript, final manuscript editing; Glukhova S.I. – statistical data analysis and interpretation.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Information about the authors

Maxim S. Eliseev, Cand. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: elicmax@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>.

Maria N. Chikina, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: maria.sorokvasha@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>.

Yanina I. Kuzmina, Junior Research Scientist, Laboratory of Microcrystalline Arthritis, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: jakuzma@mail.ru; <https://orcid.org/0009-0006-6138-9736>.

Svetlana I. Glukhova, Cand. Sci., Senior Research Scientist, Department of Scientific Activity Coordination, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia, e-mail: sveglukhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4285-0869>.

Поступила 28.04.2026;
рецензия получена 11.05.2026;
принята к публикации 03.06.2026.

Received 28.04.2026;
review received 11.05.2026;
accepted for publication 03.06.2026.