Министерство здравоохранения Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Ярославский государственный медицинский университет»

На правах рукописи

ДОЛГОВ Николай Владимирович

НАРУШЕНИЯ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ НЕИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

3.1.18 - Внутренние болезни

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент Красивина Ирина Геннадьевна

г. Ярославль – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ…….....4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ……14
1.1. Распространенность нарушений пуринового обмена…….....14
1.1.1. Распространенность гиперурикемии в мире……. 14
1.1.2. Распространенность гипоурикемии в мире ...…….....17
1.2. Метаболическая и патогенетическая сопряженность нарушений содержания мочевой кислоты с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ)…….....20
1.2.1. Нарушения пуринового обмена и заболевания сердечно-сосудистой системы…….....20
1.2.2. Гиперурикемия и заболевания суставов……..……..23
1.2.3 Нарушения пуринового обмена и патология мочевыводящих путей……24
1.2.4. Нарушения пуринового обмена и эндокринные заболевания…..……...28
1.3 Взаимосвязи нарушений пуринового обмена и ХНИЗ с деятельностью вегетативной нервной системы…….…..32
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ……...…....37
2.1. Дизайн исследования……..……...….37
2.2. Объект исследования……..……..…….37
2.3. Методы исследования……..……..40
2.4. Методы статистического анализа……..……...47
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ……...49
3.1. Клиническая характеристика исследуемой когорты пациентов……..……..49
3.2. Распространенность классов уремии в исследуемой когорте пациентов….53
3.3. Возрастные тренды распространенности классов уремии……..……...55
3.4. Метаболический профиль при разных уровнях мочевой кислоты ……... 60
3.5.Почечная дисфункция в зависимости от уровня мочевой кислоты ……..68
3.6. Ассоциации разных уровней мочевой кислоты и хронических неинфекционных заболеваний…….....71

3.7. Взаимосвязи уровня мочевой кислоты с основными метаболическими характеристиками……...84
3.8. Гиперурикемия как независимый маркер хронического заболевания, ассоциированного с ожирением……...86
3.9. Анализ динамических взаимосвязей классов урикемии с регистрацией новых случаев хронических неинфекционных заболеваний…….....90
ГЛАВА IV. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ С ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫМ БАЛАНСОМ…….....97
4.1. Метаболический и вегетативно-сосудистый статус обследованных пациентов в зависимости от уровня мочевой кислоты в крови……..98
4.2. Оценка взаимосвязи гиперурикемии с нарушениями вегетативного и метаболического баланса у мужчин с ожирением…….……. ……110
4.3. Проспективный анализ динамики уровней мочевой кислоты и функциональных макрососудистых показателей у работающих мужчин……... 116
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ…….....120
ВЫВОДЫ…… ……... 133
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ…… ……....135
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ…… ……....136
СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ…….....137
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ……....139

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Конечный продукт метаболизма пуринов в живых клетках, мочевая кислота (МК), остается предметом научных исследований и дискуссий, большинство которых посвящено гиперурикемии [44, 54, 68, 88, 263]. Гиперурикемия рассматривается не только как фактор риска и терапевтическая мишень для больных подагрой и хронической болезнью почек, но также для пациентов с высоким кардиоваскулярным риском и коморбидностью, с остеоартрозом, неалкогольной жировой болезнью печени [11, 13, 54, 118, 138, 195]. Медико-социальная значимость выявления и коррекции нарушений пуринового обмена связана и с частотой развития неблагоприятных клинических исходов: инфаркта миокарда, сердечной недостаточности, атеросклероза и др., а также смерти от них и от всех причин, поэтому важность выявления и коррекции гиперурикемии (ГУ) затрагивает компетенции и профессиональные интересы врачей всех терапевтических специальностей [2, 4, 11, 14, 55, 121, 170, 195].

Российское исследование ЭССЕ-РФ3 определило ГУ с уровнем выше 360 мкмоль/л для женщин и 420 мкмоль/л для мужчин у 18,2% участников, при этом возрастной градиент распространенности ГУ составил от 14,7% в молодом возрасте до 29,5% в возрасте 55-64 года [24]. В настоящее время в России принят единый для обоих полов критерий ГУ ≥360 мкмоль/л [54].

Данные о распространенности нарушений пуринового обмена зависят от диапазона значений, определенных в качестве нормальных. В США по данным NHANES за 2015 – 2016 гг число лиц с уровнем МК ≥ 7 мг/дл независимо от пола составляло 11,9% (20,2% у мужчин и 4,2% у женщин), а ≥ 6 мг/дл - 32,3% в целом (49,5% у мужчин и 16,4% у женщин) [137].

Значение уратов для организма остается двояким, учитывая их прооксидантные и антиоксидантные свойства [94, 261]. Состояния, связанные со снижением уровня МК мало изучены. Накоплены сведения о U/J-образной зависимости смертности и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, нарушений гликемиче-

ского контроля, почечной дисфункции от уровня МК [174, 176, 177, 257]. Предложена концепция дизурикемии и определение оптимального уровня МК в сыворотке крови [185, 197].

В ряде ранее проведенных исследованиях подтверждено воздействие повышенных концентраций МК в крови на сосудистый тонус через влияние на центральную и вегетативную нервные системы. Исходя из близости химической структуры мочевой кислоты с ксантиновым производным кофеином доказано влияние ГУ на вегетативную регуляцию жизнедеятельности человека [207]. При проведении экспериментальных работ выявлено дозозависимое влияние МК на нервные клетки, связанное с усилением их функциональной активности за счет деполяризации клеточной мембраны, увеличения импульсной активности у эффекторных клеток, появление условных и торможение безусловных рефлексов и т.д. [83].

Немедикаментозные методы коррекции ГУ присутствуют и в зарубежных, и в отечественных рекомендациях, но большая часть их сводится к запретительным и ограничительным мерам [54, 99], хотя многие вопросы показаний и целевых уровней урикемии остаются нерешенными.

В настоящем исследовании проведен комплексный анализ распространенности разных вариантов содержания МК у пациентов многопрофильной поликлиники в зависимости от пола, возраста и взаимосвязей с метаболическим и вегетативно-сосудистым статусом и/или наличием основных хронических неинфекционных заболеваний.

Степень разработанности темы исследования

Профилактическое направление врачебной деятельности включает выявление и коррекцию факторов риска хронических неинфекционных заболеваний. Особенностью современного терапевтического пациента является высокая степень коморбидности и полиморбидности. Нарушения пуринового обмена, проявляющиеся как повышением, так и снижением уровня мочевой кислоты, длительно протекающие бессимптомно, могут быть как одним из факторов риска, так и доступным маркером ряда заболеваний, состояний или даже следствием терапии.

Продолжаются дискуссии о приемлемых диапазонах уровня мочевой кислоты в различных возрастных группах, а также о том, целесообразно ли сохранять различные оптимальные границы данного показателя для мужчин и женщин. Тренд современности – считать повышенным уровень мочевой кислоты выше 360 мкмоль/л для обоих полов. Уровень нижней границы нормы и роль гипоурикемии также дискутабельны. Европейские и российские клинические рекомендации по ведению больных гипертонической болезнью и пациентов с высоким кардиоваскулярным риском, а также по лечению пациентов с тофусной подагрой и хронической болезнью почек 2 – 4 стадий настоятельно нацеливают врача на определение у пациентов уровней мочевой кислоты и при выявлении гиперурикемии - на снижение ее уровня ниже 300 мкмоль/л. Люди с переходным диапазаном МК от 300 до 360 мкмоль/л составляют когорту, которой уделяется недостаточное внимание.

Малоизученным остается вопрос влияния различных уровней МК на состояние вегетативной нервной системы и сосудистого русла.

Таким образом, несмотря на интенсивно ведущиеся во всем мире разработки по теме нарушений пуринового обмена у полиморбидных пациентов, требуется более детальная оценка референсных значений и состояния вегетативной регуляции при гиперурикемии, что послужило основанием для проведения настоящего исследования.

Цель исследования

Анализ ассоциации нарушений пуринового обмена и хронических неинфекционных заболеваний у контингента многопрофильной поликлиники с выявлением сопровождающих гиперурикемию изменений вегетативного тонуса и сосудистого обеспечения.

Задачи исследования

1. Изучить распространенность нарушений пуринового обмена (гипоурикемии, низконормального, оптимального, высоконормального уровней и гиперурикемии) в зависимости от пола, возраста и наличия хронических неинфекционных заболеваний;

2. Проанализировать ассоциации уровней мочевой кислоты и стадий хронического заболевания, обусловленного избытком жировой ткани (ABCD), а также оценить дискриминационную способность урикемии в выявлении метаболических осложнений ожирения;
3. Проследить манифестацию новых случаев ХНИЗ при различных уровнях мочевой кислоты на протяжении года;
4. Исследовать ряд клинико-лабораторных и инструментальных показателей состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы при гиперурикемии.

Научная новизна

1. Впервые у пациентов многопрофильной поликлиники проведена комплексная оценка распространенности различных уровней урикемии в зависимости от пола, возраста, метаболического статуса и наличия основных хронических неинфекционных заболеваний.
2. Впервые изучена взаимосвязь уровня мочевой кислоты со стадиями хронического заболевания, обусловленного избытком жировой ткани, и оценена его способность различать наличие данного состояния у мужчин и женщин с определением исследовательских пороговых значений.
3. Впервые охарактеризованы метаболические профили при различных уровнях урикемии и оценены шансы выявления гиперурикемии и гипоурикемии при основных хронических неинфекционных заболеваниях.
4. Впервые оценены ассоциации уровня мочевой кислоты с фотоплетизмографическими маркерами инсулинорезистентности, кардиометаболического риска и вегетативно-сосудистой регуляции.

Теоретическая и практическая значимость исследования

В результате проведенного исследования получены новые представления о значимости оценки уровня мочевой кислоты в сыворотке крови у современных пациентов терапевтического профиля и выделения различных уровней ее содержания в сопоставлении с изменениями лабораторных метаболических показателей, кардиометаболического риска у мужчин и женщин.

Оценены шансы выявления гиперурикемии и гипоурикемии при основных хронических неинфекционных заболеваниях.

Продемонстрирована взаимосвязь уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с хроническим заболеванием, обусловленным избытком жировой ткани, оценена диагностическая ассоциативная возможность и определены оптимальные пороговые значения урикемии для мужчин и женщин в качестве независимого маркера метаболических осложнений ожирения. Установлены взаимосвязи уровня мочевой кислоты в сыворотке крови с фотоплетизмографическими маркерами метаболического и вегетативно-сосудистого статуса.

Таким образом, результаты проведенного исследования расширяют представления о клинических ассоциациях различных уровней урикемии с метаболическим статусом и хроническими неинфекционными заболеваниями.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось в период с 2023 по 2025 гг. Первый этап работы включал поиск и анализ литературных данных по проблеме нарушений пуринового обмена у пациентов с полиморбидной патологией; сформирована научная гипотеза о необходимости комплексного подхода к изучению нарушений УМКС у пациентов с учетом факторов риска и наличия ХНИЗ. Целью второго этапа было подтверждение научной гипотезы, для чего была использована совокупность катамнестических, лабораторных и инструментальных данных. Было проведено одномоментное поперечное исследование распространенности различных вариантов УМКС у мужчин и женщин на примере контингента многопрофильной поликлиники, оценены возрастные тренды наличия повышенного и пониженного УМКС, их взаимосвязи с ХНИЗ, а также исследование методом вложенной выборки вегетативных характеристик у больных с различным уровнем мочевой кислоты, оценена динамика манифестации новых случаев ХНИЗ УМКС в течение года. Пациенты, принявшие участие в исследовании методом вложенной выборки, подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проводимое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский унверситет" Минздрава России. Комплексный анализ

полученных результатов проводился на основании статистического анализа полученных данных с применением параметрических и непараметрических методов биологической статистики. Статистический анализ данных проводился в программе Statistica13 с использованием непараметрических критериев для количественных переменных, имевших отличное от нормального распределение, качественных (категориальных и бинарных) признаков, а также при помощи программного обеспечения MedStat.Pro v0.8.1 (Российская Федерация) оценивалась эффективность диагностических тестов с помощью ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC) с 95%-м доверительным интервалом и стандартной ошибкой (SE). Для выявления независимых ассоциаций между уровнями мочевой кислоты и наличием хронических неинфекционных заболеваний использовали многофакторную бинарную логистическую регрессию. Критический уровень значимости был принят равным $p < 0,05$. В результате выявлена взаимосвязь метаболических и почечных параметров с УМКС, оценены шансы развития гиперурикемии и гипоурикемии при основных ХНИЗ.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу и учебный процесс на кафедрах госпитальной терапии с профпатологией, поликлинической терапии, клинической лабораторной диагностики, терапии имени профессора Е.Н. Дормидонтова, эндокринологии, внутренних болезней ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет" Минздрава России при обучении студентов специальности «лечебное дело», ординаторов и врачей в рамках системы непрерывного медицинского образования по специальностям «Терапия», «Ревматология», «Эндокринология». Основные положения диссертации нашли применение в практической деятельности ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Ярославль», Центральной городской больницы, ГБУЗ Ярославской области «Ярославская областная клиническая больница», ГБУЗ Ярославской области «Клиническая больница №3».

Основные положения, выносимые на защиту

1. У пациентов многопрофильной поликлиники гиперурикемия (МК ≥ 360 мкмоль/л) встречается в 24,1% случаев, чаще у мужчин (42,8% против 14,6%), а гипоурикемия (МК ≤ 120 мкмоль/л) - в 2,8%, чаще у женщин (4% против 0,4%). Низконормальные уровни мочевой кислоты (121-179 мкмоль/л) в 6 раз чаще встречаются у женщин (12,9% против 2,1%), а высоконормальные (300-359 мкмоль/л) в 1,6 раза чаще у мужчин (26,2% против 16,8%). У женщин выявлена связь уровня мочевой кислоты с возрастом: частота гиперурикемии увеличивалась, а гипоурикемии снижалась с возрастом; по результатам ROC-анализа пороговые значения возраста составили ≥60 лет для гиперурикемии и ≤54 лет для гипоурикемии. Возрастной тренд гиперурикемии у женщин характеризуется частотой 2 – 3% в периоде 18 – 39 лет, резким ростом в период 40 – 59 лет, достигает 19,3% в период 60 – 69 лет, после чего стабилизируется на уровне 20 – 22%.

2. Вероятность развития гиперурикемии повышается у мужчин при артериальной гипертензии в 3,4 раза, остеоартрите в 1,4 раза, МАЖБП в 8,2 раза, у женщин при АГ в 8,2 раза, МАЖБП в 1,6 раза, ХБП в 4,6 раза, онкологических заболеваниях в 1,5 раза, СД 2 типа в 2,9 раза, гипотиреозе в 2,1 раза. Шансы выявления гиперурикемии снижаются у мужчин при хроническом неинфекционном колите в 2,3 раза, СД 1 типа в 3,7 раза; вероятность определения гипоурикемии у женщин повышается при СД 1 типа в 8,6 раза, тиреотоксикозе в 3,1 раза.

3. У пациентов с индексом массы тела ≥25 кг/м² уровень мочевой кислоты может рассматриваться как дополнительный признак наличия хронического заболевания, обусловленного избытком жировой ткани: пороговые значения, полученные в исследованной выборке, составили ≥262 мкмоль/л у женщин и ≥367 мкмоль/л у мужчин.

4. При исходной гиперурикемии манифестация новых случаев ХНИЗ в течение года наблюдения статистически значимо чаще регистрируется как у мужчин (68% против 37%), так и у женщин (88% против 67%) по сравнению с лицами без гипе-

рурикемии. У мужчин выявлен наименьший прирост новых случаев ХНИЗ в течение года при исходно оптимальном уровне МК (26% против 59%) относительно пациентов с уровнями, отличающимися от оптимального.

5. Уровень мочевой кислоты ассоциирован с рядом фотоплетизмографических показателей, характеризующих метаболический и вегетативно-сосудистый статус у мужчин и женщин, а именно: с маркером инсулинорезистентности, с расчетным индексом кардиометаболического риска, с маркером низкочастотной активности, что может свидетельствовать о сопряженности гиперурикемии с признаками метаболического неблагополучия и нарушениями вегетативно-сосудистой регуляции. ROC-анализ подтвердил приемлемую прогностическую ценность уремии в отношении инсулинорезистентности, более выраженную у мужчин, тогда как ее способность выявлять изменения низкочастотной фотоплетизмографической активности была ограниченной.

Степень достоверности результатов

Автором проанализирован достаточный объем отечественных и иностранных источников литературы. Использован комплекс современного клинического, лабораторного и инструментального обследования необходимого и достаточного количества больных, что обеспечивает репрезентативность выборки. Для анализа полученных данных применены адекватные непараметрические методы биологической статистики, многомерные формы статистического анализа и моделирования бинарных исходов (логистическая регрессия, ROC-анализ). Выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования. Полученные результаты в целом согласуются с современными представлениями по данной проблеме и данными других исследователей. Научная обоснованность выводов обеспечена соответствием дизайна исследования его цели и задачам, применением адекватных статистических методов. Интерпретация полученных данных проводилась с учетом их клинической значимости и ограничений примененного дизайна исследования.

Специальность, которой соответствует диссертация

Диссертация посвящена изучению ассоциаций и взаимосвязей нарушений пуринового обмена с клинико-лабораторными показателями у пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями и динамике их течения. Она соответствует пп. 1, 2, 3 паспорта специальности 3.1.18. Внутренние болезни (Медицинские науки).

Апробация работы

Научные материалы представлены на Межрегиональной научно-практической конференции «Современные вопросы лабораторной диагностики в клинической практике врача», посвященной 10–летию Ярославской ассоциации медицинских работников лабораторной диагностики, 22 сентября 2023 года, г. Ярославль; Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения», Санкт-Петербург, 16-17 апреля 2024 года; V международной научно-практической конференции «Будь здоров: состояние и проблемы здоровьесбережения», 24 апреля 2024 г, г. Ярославль; Всероссийской научно-практической медицинской конференция «Диалоги о внутренней медицине», посвященной 100-летнему юбилею Клинической больницы «РЖД-Медицина» им. Н.А .Семашко. г. Москва, 16 октября 2024 года; Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ревматологии и терапии: коморбидность, диагностика, терапия», посвященной 80-летию Победы в Великой Отечественной войне, г. Ярославль, 15 мая 2025 года; Межрегиональном конгрессе Российской ассоциации геронтологов и гериатров в г. Ярославль, 28 ноября 2025 года; научно-практической конференции с международным участием «Эндокринология сегодня: школа академика В.Г. Баранова», г. Санкт-Петербург, 21 февраля 2026 года, VI международной научно-практической конференции «Будь здоров!», г. Ярославль, 23 апреля 2026 года.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 20 научных статей, в т.ч. 10 статей в рецензируемых научных журналах, рекомендованных

Высшей аттестационной комиссией при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований.

Личный вклад соискателя

Непосредственное участие автора заключалось в анализе состояния научной проблемы, планировании и организации исследования, формировании цели и задач, разработке дизайна и методологии всех этапов работы, проведении исследования, статистической обработке, анализе и интерпретации полученных результатов, оформлении их в виде публикаций, научных докладов, текста диссертации с формулировкой научных положений и выводов.

Объем и структура диссертации

Работа изложена на 167 страницах печатного текста и включает введение, обзор литературы, описание материала и методов исследования, две главы результатов собственных исследований, обсуждение полученных результатов, выводы, практические рекомендации, список литературы. Работа иллюстрирована 56 таблицами и 29 рисунками. Список использованной литературы включает 265 источников, в их числе 96 отечественных и 169 иностранных.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Распространенность нарушений пуринового обмена

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма эндогенных (500–600 мг/день) и экзогенных (поступающих с пищей, 100–200 мг/день) пуринов, оказывающих как антиоксидантное защитное действие, так и прооксидантное и/или вредное кристаллообразующее действие [125].

Оценка уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (УМКС) является доступным лабораторным маркером метаболического неблагополучия, связанного с повышенным риском широкого спектра коморбидных состояний и заболеваний – от подагры и уратного нефролитиаза до сахарного диабета 2 типа (СД2) и кардиоваскулярной патологии [14, 34, 40, 99, 165]. Опубликованный консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике обозначил определение границ оптимального уровня МК в диапазоне 180-360 мкмоль/л вне зависимости от пола [54].

1.1.1. Распространенность гиперурикемии в мире

В настоящее время гиперурикемия (ГУ) занимает второе место по встречаемости среди нарушений метаболизма, уступая только СД 2 типа [149, 206, 215, 251]. Общемировой показатель распространенности ГУ варьирует от 2,6 % до 36 % в разных группах населения [250].

Данные о распространенности ГУ в разных странах мира по данным литературных источников с учетом указанных УМКС отражены таблице 1.

В России сведения о распространенности ГУ основываются на данных эпидемиологических исследований — ЭССЕ-РФ, ЭССЕ-РФ2, ЭССЕ-РФ3 с учетом УМКС ≥420 мкмоль/л у мужчин и ≥360 мкмоль/л у женщин. В целом, в России ГУ составляет 18,2% взрослого населения, у мужчин и женщин соответственно 22,6% и 15,7%, нарастая с возрастом с 14,9% в группе 35-44 лет до 20,7% у лиц 55-64 лет. Начиная с 45 лет гендерные различия во встречаемости ГУ исчезали [24, 25].

Таблица 1

Распространенность ГУ в разных странах
по данным литературных источников

Страна	УМКС	Распространенность ГУ
Россия [25]	≥400 мкмоль/л у мужчин; ≥360 мкмоль/л у женщин	Общая – 16,8%; М - 25,3%; Ж - 11,3%
Россия [24]	≥420 мкмоль/л у мужчин ≥360 мкмоль/л у женщин	Общая 18,2%, М 14,9 – 20,7%, Ж – 7,7-18,4% (в зависимости от возраста)
США [137]	≥ 7,0 мг/дл (≥420 мкмоль/л) ≥ 6,0 мг/дл (≥360 мкмоль/л)	Общая 11,9% М – 20,2%; Ж – 4,2% Общая 32,3% М – 49,5%; Ж – 16,4%
США [260]	≥ 6,8 мг/дл (≥400 мкмоль/л)	У лиц старше 60 лет: Общая 17,9%, М – 24,5%, Ж – 13,3%
США [239]	≥ 6,8 мг/дл (≥400 мкмоль/л)	Общая – 17,8%, М – 17,4% и Ж – 10,2% (без МС), М- 31,4% и Ж – 28,3% (с МС)
Китай [215]	от 416 – 420 мкмоль/л у мужчин, 350-360 мкмоль/л у женщин.	Общая - 13,3 %, М - 19,4 %, Ж - 7,9 %
Польша, Италия [152]	≥6 мг/дл (>360 мкмоль/л) При высоком сердечно-сосудистом риске >5 мг/дл (>300 мкмоль/л)	Общая - 6,3%, М - 7,3%, Ж - 2,8%
Ирландия [241]	≥416,4 мкмоль /л у мужчин ≥ 339,06 мкмоль /л у женщин	М - 25,0%; Ж - 24,1%
Австралия [247]	≥420 мкмоль / л у мужчин ≥ 360 мкмоль / л у женщин и	Общая - 3-6%
Япония [219]	≥7 мг/л (≥416,4 мкмоль/л) у мужчин и женщин	1,1% (мужчин 1,9%, женщин <0,1%

Данные о распространенности нарушений пуринового обмена зависят от диапазона значений, определенных в качестве нормальных. В США по данным NHANES за 2015 – 2016 гг число лиц с уровнем МК ≥ 7 мг/дл независимо от пола составляло 11,9% (20,2% у мужчин и 4,2% у женщин), а ≥ 6 мг/дл - 32,3% в целом (49,5% у мужчин и 16,4% у женщин) [137]. ГУ определялась как УМКС >7,0 мг /

дл у мужчин и >6,0 мг / дл у женщин [97]. Общая распространенность ГУ была выше у мужчин (21,1 %) по сравнению с женщинами (17,1 %, p<0,001) [158]. По достижении 50–59 лет частота обнаружения ГУ и абсолютные значения УМКС преобладали у женщин, в частности, в возрасте ≥ 80 лет число женщин с ГУ более чем в два раза превышало число мужчин. Самые высокие значения наблюдались среди взрослых афроамериканцев неиспаноязычного происхождения (23,9 % у мужчин, 23,4% у женщин). В период с 1988 по 2016 год рост распространённости ГУ составил более 12% [137], увеличиваясь среди взрослого населения США с 18,2% в конце 1980-х годов (NHANES III) до 21% в последних циклах NHANES (2007–2018) [186, 236]. У мужчин показатели ГУ оставались стабильно высокими, начиная с 20 лет, с минимальными колебаниями в разных возрастных группах, - в среднем, 19,7%. У женщин, напротив, после 40–49 лет ГУ постепенно нарастала с 8,7% в возрасте 20–29 лет до 30,3 % в когорте 70–79 лет, опережая показатели у мужчин после 50–59 лет [208].

Систематический обзор и метаанализ распространенности ГУ и подагры в материковом Китае за период с 2000 до 2014 года показал их общую распространенность 13,3 % (95 % ДИ: 11,9 %, 14,6 %) и 1,1 % (95 % ДИ: 0,7 %, 1,5 %) соответственно. Авторами были проанализированы 44 публикации со сведениями о распространенности ГУ среди городских и сельских жителей материкового Китая. Диагностический критерий ГУ отличался по регионам и составлял у мужчин 416 – 420 мкмоль/л, у женщин 350-360 мкмоль/л. В трех публикациях УМКС был единый для мужчин и женщин и составлял ≥380, ≥420, ≥428 мкмоль/л. Встречаемость ГУ была у мужчин 19,4 % и у женщин 7,9 % [215]. Отмечались географические различия обнаружения ГУ - на юге Китая 18,6 %, что намного выше среднего показателя по стране, далее - юго-запад Китая (13,9 %), север Китая (13,2 %), восток Китая (12,9 %), северо-запад Китая (10,3 %) и северо-восток Китая (10,1 %), что, вероятно, связано с различиями в образе жизни и уровне экономического развития [213].

Распространенность ГУ среди европейцев составила 11,9-25% [129, 184, 241], африканского населения – 30,6% [164], японского - 26,8% [102, 162], мексиканского – 20,6% [130, 150].

В Ирландии на основании сведений Национальной системы мониторинга заболеваний почек в период с 2006 по 2014 год распространенность ГУ увеличилась с 19,7% до 25,0% у мужчин и с 20,5% до 24,1% у женщин [241]. Большинство эпидемиологических исследований указывают на рост частоты ГУ в более обеспеченных странах [226].

В Австралии данные собраны на основании анализа баз данных MEDLINE (1948–апрель 2011), EMBASE (1947–апрель 2011) и Web of Science. Распространенность ГУ заявлена как 0% у доноров крови 30-39 лет, 3-6% у здорового контингента, 45% у жителей Сиднея, 73% у амбулаторных пациентов с гипертонической болезнью [247].

В ретроспективном поперечном исследовании, основанном на данных о страховых выплатах и медицинских осмотрах в Японии с апреля 2016 по март 2017 года, анализировалась распространенность ГУ и подагры. Среди 2 531 383 человек, зарегистрированных в базе данных, у 1,1% (мужчин 1,9%, женщин <0,1%) была диагностирована подагра и у 2,6% (4,1%; 0,4%) – бессимптомная гиперурикемия (БГУ). Медицинские осмотры выявили у 13,4% (19,6%; 1,0%) пациентов ГУ (содержание МК в сыворотке крови >7,0 мг/дл) [219]. По более ранним данным, ГУ встречается у 20% мужчин и 5% женщин во всем населении Японии [262].

Таким образом, несовпадение результатов разных исследований свидетельствует о высокой вариативности распространенности ГУ в странах мира, что может быть обусловлено генетическими факторами, особенностями питания и образа жизни, а также разницей референсных значений УМКС.

1.1.2. Распространенность гипоурикемии в мире

Наряду с гиперурикемией встречается более редкое, а поэтому менее изученное нарушение пуринового обмена, а именно гипоурикемия (гипоУ) – состояние с УМКС ≤2,0 мг/дл [89]. К основным причинам гипоУ были отнесены истощение, сахарный диабет 1 типа, злокачественные новообразования (лимфома, лейкемия/миелодиспластический синдром), синдром нарушения обмена МК, а также приём препаратов, снижающих уровень МК, химиотерапия и комбинация тримето-

прима и сульфаметоксазола [192]. Гипоурикемия [110] может быть связана с повышенным риском острого повреждения почек, вызванного физической нагрузкой, и терминальной стадией почечной недостаточности, а также с мочекаменной болезнью [133, 135]. Гипоурикемия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин [169].

Исследования распространенности гипоурикемии, затрагивающие большие группы населения (более 10 000 участников) немногочисленны. По данным крупных исследований, распространенность гипоурикемии варьируется от 0,19% до 4,14%, причем у госпитализированных пациентов она встречается чаще, чем у амбулаторных [168].

Частота встречаемости гипоурикемии по данным доступных литературных источников представлена в таблице 2.

Таблица 2

Распространенность гипоурикемии в мире

Страна	Контингент обследованных	Распространенность гипоурикемии
Россия [89]	6299 измерений УМКС в двух больницах	0,97%
США	-	-
Турция [217]	Отделение неотложной помощи	Общая 1,008% М – 0,4%, Ж – 1,4%
Южная Корея [210]	Амбулаторные и стационарные пациенты	Смешанный (амб+стац) – 1,39% Стационар – 4,14% Здоровые – 0,53%
Япония [168]	Отделение неотложной помощи	Общая 1,4% М – 0,9% Ж – 2%

При проведении 6299 измерений, двукратно проводимых в двух крупных больницах, представлены данные о встречаемости гипоурикемии в 0,97% [89].

В отделении неотложной помощи турецкой больницы в течение года обследовано 35 923 пациента, гипоурикемия была выявлена в 1,008% случаев, в том числе у 0,4% мужчин и 1,4% женщин [217].

В Южной Корее встречаемость гипоурикемии определялась у амбулаторных и стационарных больных: представлены сведения о выявляемости данного состояния 1,39% смешанного контингента (амбулторные и стационарные больные), с преобладанием у стационарных пациентов – 4,14%. У здоровых гипоурикемия зарегистрирована в 0,53% случаев [210].

Ряд работ, касающихся распространенности гипоУ, опубликованы по результатам проведенных исследований в Японии. Общая частота гипоУ в японской популяции составила 0,46%, у мужчин — 0,21%, у женщин — 0,66% [144], среди здоровых людей и амбулаторных пациентов колебалась от 0,18% до 0,4% обследованных [131, 198], в том числе у 0,09-0,21% мужчин и 0,36-0,51% женщин [114, 198]. У госпитализированных пациентов снижение УМКС в большинстве случаев носило преходящий характер [218], составляя от 1,24% до 4,14%, при отсутствии гендерных различий (среди мужчин — 2,26%, среди женщин — 2,93%) [117, 136], что выше, чем среди амбулаторных пациентов и населения в целом. В современных работах представлено, что распространенность гипоурикемии достигает 11,1% [172].

В ретроспективное одноцентровое исследование с поперечными срезами был включен 10 551 пациент (≥ 18 лет), у которых в период с 2011 по 2021 год в отделении неотложной помощи измеряли УМКС. ГипоУ определялась как УМКС ≤ 2,0 мг/дл и была вызвана, в первую очередь, злокачественными новообразованиями и сахарным диабетом ($p<0,001$). Распространенность гипоУ была выше у женщин, чем у мужчин (2,0% против 0,9%, $p<0,001$), максимально часто - среди мужчин и женщин в возрасте 70 лет, а также ещё у женщин в 30 лет [168].

Таким образом, сведения о распростраености гипоУ в различных странах, в том числе в России, значительно скуднее по сравнению с ГУ.

1.2. Метаболическая и патогенетическая сопряженность нарушений содержания мочевой кислоты с хроническими неинфекционными заболеваниями (ХНИЗ)

Проведенные многочисленные исследования отводят нарушениям УМКС или роль фактора риска развития и прогрессирования заболеваний сердечно-сосудистой [152, 258], эндокринной, мочевыводящей, пищеварительной систем, или рассматривают как следствие патологии вышеуказанных систем, метаболического синдрома [249].

В настоящее время проведено значительное количество эпидемиологических исследований, показавших, что ГУ сочетается с множеством коморбидных состояний, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), АГ, СД 2 типа, хроническая болезнь почек (ХБП), и является независимым фактором риска преждевременной смерти [14].

1.2.1. Нарушения пуринового обмена и заболевания сердечно-сосудистой системы

Ассоциация между нарушениями пуринового обмена и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) обсуждается в течение многих десятилетий [171, 222, 249, 258]. Проведенные исследования подтвердили наличие провоспалительного, прооксидантного и сосудосуживающего эффектов МК, обуславливающих развитие кардиометаболических нарушений [27].

Роль МК как независимого фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний оценивается исследователями по-разному. Фрамингемское исследование сердца [230] и исследование NIPPON DATA 80 [104] показали, что ГУ не является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний или смерти, а служит маркером патологических состояний.

Поперечные, когортные и интервенционные исследования, напротив, отводят ГУ роль независимого фактора риска развития гипертонии [121, 256]. В России для оценки связи ГУ и АГ был проведен анализ данных 15599 участников (5377 мужчин и 10222 женщины) в ЭССЕ-РФ, а также

5121 человек в рамках ЭССЕ-РФ2 (2218 мужчин и 2903 женщины). Отмечено увеличение распространенности ГУ в 3 раза у женщин с АГ относительно пациенток без неё. Всего зарегистрировано 666 смертей от всех причин (3,7%), 247 смертей от ССЗ (1,2%). Обнаружено, что наличие АГ в сочетании с ГУ повышало риск смерти от всех причин у мужчин в 1,59 раз, а у женщин в 1,66 раз. У мужчин статистически значимых корреляций между АГ, ГУ и смертностью от ССЗ не зарегистрировано, у женщин сочетание ГУ и АГ увеличивало риск сердечно-сосудистой смертности в 6,5 раз [24].

При обследовании 104 пациентов с АГ и/или фибрилляцией предсердий ГУ (≥ 360 мкмоль/л у женщин и ≥400 мкмоль/л у мужчин) обнаружена у 22,1%. Выявлена взаимосвязь между повышением УМКС и дилатацией левого предсердия (U=1616,0, p=0,002, r=-0,379), с величиной фракции выброса левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий (U=831; p=0,02, r=0,291) [16].

В исследовании NHANES I с участием 5926 лиц в возрасте от 25 до 74 лет показано, что увеличение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови связано с риском смерти от ИБС у мужчин в 1,77 раза и у женщин в 3 раза [155]. В другом полномасштабном исследовании доказана роль ГУ в развитии ИБС у мужчин, но не у женщин [237].

В проспективном когортном исследовании (Китай), проходившем в период с августа 2009 года по октябрь 2017 года с участием 6424 человек в возрасте от 20 до 94 лет, определена прямая взаимосвязь между уровнем АД, гипертриглицеридемией и ГУ. Сочетание АГ и гипертриглицеридемии было более значимо (ОР 3,02; 95 % ДИ 2,60–3,50), по сравнению с риском только одного параметра (гипертонии (ОР 1,48; 95 % ДИ 1,28–1,71) или гипертриглицеридемии (ОР 1,84; 95 % ДИ 1,55–2,18) по отдельности на формирование ГУ, которая была выявлена у 20,6% обследованных за все время наблюдения. Таким образом, было подтверждено, что АГ и гипертриглицеридемия являются независимыми факторами риска ГУ [118].

В исследовании AMORIS при изучении у 417 734 испытуемых в течение почти 12 лет наблюдения взаимосвязи между УМКС и риском несмертельного инфаркта миокарда (ИМ), инсульта или хронической сердечной недостаточности (ХСН) обнаружено постепенное увеличение риска ИМ, инсульта или ХСН. Выявлены гендерные различия взаимосвязи ГУ с сосудистыми катастрофами. Выраженные корреляционные связи между УМКС и ИМ или ишемическим инсультом отмечены у женщин, а с геморрагическим инсультом как у мужчин, так и у женщин по типу U-образной кривой. Еще более заметная взаимосвязь обраружена между УМКС и ХСН [254]. В исследовании японских ученых с использованием общенациональной базы данных, содержащей информацию о 155 322 участниках (в возрасте от 40 до 73 лет, 39% мужчин), доказана связь ГУ с высоким риском нефатального инсульта вне зависимости от таких характеристик, как возраст, пол и функция почек [177].

В рамках исследования URRAH была тщательно изучена связь между ГУ и ССЗ, в частности были определены пороговые значения УМКС. Согласно анализу ROC-кривой, точка отсечения УМКС для смертности от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 5,6 мг/дл, для летального исхода при ИМ - 5,70 мг/дл [229]. Было обнаружено, что ГУ также является значимым предиктором возникновения сердечной недостаточности (ОР: 1,29; 95% ДИ 1,23–1,359, $p<0,001$) и сердечной недостаточности с летальным исходом (ОР: 1,268; 95% ДИ 1,121–1,35, $p<0,001$). Пороговыми значениями при данной патологии для уровня ГУ были 5,34 мг/дл и 4,89 мг/дл соответственно [253].

Проведение множественного регрессионного анализа подтвердило, что ГУ была значимо связана с индексом массы левого желудочка у мужчин и женщин [171]. В исследовании PIUMA (Progetto Ipertensione Umbria Monitoraggio Ambulatoriale) с участием большой когорты пациентов с эссенциальной АГ связь между УМКС, сердечно-сосудистыми событиями и смертностью от всех причин была J-образной у мужчин и женщин с максимумом во втором квартиле (4,5–5,2 мг/дл у мужчин, 3,2–3,9 мг/дл у женщин). Сердечно-сосудистые события увеличиваются при гипоУ (≤4,5 мг/дл у мужчин, ≤3,2 мг/дл у женщин) [177].

Таким образом, нарушения пуринового обмена как усугубляют течение сердечно-сосудистых заболеваний, так и являются факторами риска развития некоторых из них как у мужчин, так и женщин.

1.2.2. Гиперурикемия и заболевания суставов

ГУ является необходимым и причинным фактором для развития подагры. При регистрации повышенного УМКС и несоответствии клинической картины классификационным критериям «Американской коллегии ревматологов» (ACR) и «Европейской антиревматической лиги» (EULAR), утвержденным в 2015 г. вышеуказанным критериям, ГУ считается бессимптомной [77]. Наблюдение за больными с БГУ и подагрой подтвердило отсутствие четких границ между этими двумя состояниями, что, в частности, подтверждается выявлением у 30-50% пациентов с хронической БГУ при ультразвуковом исследовании или двухэнергетической компьютерной томографии отложений кристаллов моноурата натрия в суставах и сухожилиях [48]. БГУ расценивается как начальная стадия подагры, хотя только у 36% таких пациентов развиваются приступы артрита [265]. Эпидемиологические и обсервационные исследования (n=18) определили, что 15-летняя кумулятивная заболеваемость подагрой при УМКС ≥ 600 мкмоль/л не превышает 49% от всех пациентов, страдающих ГУ [221].

Патологическая взаимосвязь ГУ и ОА подтверждена большинством клинических исследований, изучающих данную тему. Доказательства связи УМКС с развитием/прогрессированием и более тяжелым течением ОА представлены по итогам проспективного обследования 107 пациентов с ОА коленных суставов I – III рентгенологических стадий в возрасте 40-75 лет: ГУ коррелировала с рентгенологической стадией ОА коленных суставов ($r = 0,34$; $p = 0,02$), размерами медиальных остеофитов в области бедренной кости (мм) ($r = 0,37$; $p = 0,01$) и медиальной щели коленного сустава (мм) ($r = -0,27$; $p = 0,01$), с минеральной плотностью костей поясничного отдела позвоночника ($r = 0,37$; $p = 0,03$) и бедра ($r = 0,37$; $p = 0,04$), а также с СРБ ($r = 0,27$; $p = 0,007$) [85].

В многоцентровом одномоментном исследовании по оценке взаимосвязи ГУ (УМКС ≥360 мкмоль/л) с клинико-инструментальными и лабораторными показателями при ОА определена ее ассоциация с более тяжелыми клинико-инструментальными и лабораторными проявлениями ОА, а именно большими значениями боли по ВАШ, индексу WOMAC (суммарному и его составляющим), сужением медиального отдела суставной щели по данным рентгенографии, более частым выявлением остеита в медиальном отделе ББК (значимый предиктор прогрессирования ОА) при МРТ, повышением СРБ [86].

Оценка данных ультразвукового исследования коленных суставов 3 405 пациентов старше 50 лет с остеоартрозом выявила наличие прямой корреляции между повышенным УМКС (у мужчин >416 мкмоль/л, у женщин >357 мкмоль/л) и толщиной синовиальной оболочки, наличием синовиального выпота, а также более частым двусторонним поражением [115].

В исследование NHANES III с целью оценки взаимосвязи ГУ (УМКС >6,8 мг/дл), ожирения и остеоартрита было включено 2 213 пациентов старше 60 лет, среди которых у 17,6% определялся повышенный УМКС (у 24,5% мужчин и 13,3% женщин, $p<0,05$), среди лиц с ожирением 27,4% против 14,8% ($p<0,01$). Результаты исследования определили, что МК может играть роль в патогенезе остеоартрита и/или служить биомаркером более тяжелого течения заболевания, особенно у пожилых людей, не страдающих ожирением (ОР=1,66; 95% ДИ 1,02–2,71) [115].

Повышение УМКС расценивается как провоспалительный фактор при ряде воспалительных артропатий [7, 90, 91, 92]. Отложение кристаллов моноурата натрия при ГУ также способствует системному воспалению.

Публикации по взаимосвязи гипоурикемии с дегенеративными и воспалительными заболеваниями суставов практически отсуствуют.

1.2.3. Нарушения пуринового обмена и патология мочевыводящей системы

Учитывая доминирующую роль почек в удалении МК из организма человека (около 70% по сравнению с 30%, выводимыми через слизистую оболочку тонкой кишки), прогрессирование ХБП, ассоциированное с ГУ, на протяжении многих лет

является объектом всестороннего изучения многочисленных исследовательских групп [22, 26, 67, 101, 103, 158, 173, 248, 249, 265].

МК может приводить к нарушению функции почек кристаллозависимым и кристаллонезависимым путями [133, 148, 195]. В основе кристаллозависимого пути – формирование и депонирование кристаллов МК в канальцах и мозговом веществе почек, связанное с этим хроническое асептическое воспаление, повреждение канальцев и интерстициальный фиброз. Длительное повышение УМКС приводит к кристаллообразованию в просвете почечных канальцев и, как следствие, к урикозурии и кристаллурии, что сопровождается образованием цилиндров, дополнительным повреждением эпителиальных клеток и ремоделированием тканей [195]. Пороговое значение УМКС для риска развития нарушений функции почек определено на уровне 4,79 мг/дл [170]. Растворимая внутриклеточная МК может провоцировать развитие патологии почек через кристаллонезависимый путь. ГУ обусловливает вазоконстрикцию при активировании ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также эндотелиальную дисфункцию, интерстициальное воспаление и фиброз почечной ткани [203, 225].

Ряд научных работ доказывают, что ГУ относится к модифицируемым факторам риска развития ХБП [50, 52, 113, 121, 182, 183, 233, 236122]. У 1269 пациентов с дислипидемией, получающих комплексную терапию, имеющих УМКС ≥6 мг/дл, за более чем трехлетний период наблюдения подтвержден риск развития ХБП в 2 раза больший по сравнению с пациентами из нижнего квартиля по УМКС (ОР = 2,01; 95 % ДИ = 1,11–3,65, p = 0,02) [124]. Ряд исследований, основанных на использовании менделевской рандомизации, отрицают прямую связь увеличения УМКС с повышенным риском развития ХБП [252].

Положение о том, что ГУ при отсутствии подагры может приводить к развитию ХБП, основано как на эпидемиологических исследованиях, так и на [232] экспериментальных и пилотных клинических испытаниях [242]. ХБП 2-й или более высокой стадии присутствует у 70% пациентов с подагрой и у 50% пациентов с ГУ [182].

В итальянском исследовании URRAH показано, что уровни ГУ и стадии ХБП тесно связаны. Предложено использовать пороговое значение УМКС >7,0 мг/дл для пациентов с ХБП 3 стадии [258]. Показано, что более высокое соотношение уровня МК к креатинину независимо коррелирует с повышенным риском смертности [234].

Изучение взаимосвязи между УМКС и наличием микро- и макроальбуминурии показало, что ГУ чаще наблюдалась у пациентов с альбуминурией (50,5 %, 54,9 % и 57,1 % у пациентов с нормоальбуминурией, микроальбуминурией и макроальбуминурией соответственно, p = 0,0062) [189].

В ретроспективное обсервационное десятилетнее когортное исследование с использованием данных ежегодных медицинских осмотров были включены на итоговом этапе 1142 здоровых участника. Медиана периода наблюдения составила 5 лет (диапазон: 4–10 лет), рСКФ и УМКС измерялись не менее четырех лет [143]. Участники были разделены на 5 групп: с постоянной ГУ (n = 36), транзиторной ГУ (n = 282), постоянной нормоурикемией (n = 759), транзиторной гипоУ (n = 57) и постоянной гипоУ (n = 8). Продемонстрировано, что: 1) ГУ прямо коррелировала с высоким ИМТ, АГ, дисфункцией печени, дислипидемией и более высоким исходным уровнем рСКФ по сравнению с НУ, тогда как гипоУ имела обратную взаимосвязь с ожирением, АГ и дисфункцией печени; 2) высокий ИМТ, АГ и дисфункция печени были значительно повышены у участников с транзиторной ГУ, но снижены у участников с транзиторной гипоУ по сравнению с постоянной НУ. Транзиторная ГУ была связана со значительно более высокой частотой развития ХБП 3-й стадии, в то время как преходящая гипоУ не отличалась от НУ по этому показателю. То есть, исходный УМКС дает прогностическую информацию о динамике функции почек, но сам по себе не является независимым фактором риска развития ХБП 3-й стадии [143].

В Китайском 4-летнем (2011–2015 гг) проспективном когортном исследовании CHARLS (China Health and Retirement Longitudinal Study), включавшем 4538 человек, было доказано, что повышенный УМКС связан со снижением рСКФ у людей среднего и пожилого возраста без ХБП [120].

Степень ГУ, при которой отложение кристаллов уратов ассоциируется с хронической почечной недостаточностью, варьируется. Высказывалось предположение, что ГУ не имеет клинического значения в отношении ХБП до тех пор, пока уровни уратов в сыворотке крови не превысят по крайней мере 773 мкмоль/л (13 мг/дл) для мужчин и 595 мкмоль/л (10 мг/дл) для женщин [38].

В проспективном семилетнем исследовании у 21 475 здоровых добровольцев была прослежена связь между УМКС и заболеванием почек (расчетная СКФ <60 мл/мин на 1,73 м). УМКС от 7,0 до 8,9 мг/дл был связан с почти удвоенным риском развития заболевания почек (отношение шансов 1,74; 95% доверительный интервал от 1,45 до 2,09), а выше 9,0 мг/дл - с утроенным риском (отношение шансов 3,12; 95% доверительный интервал от 2,29 до 4,25). В полностью скорректированной сплайн-модели риск развития заболеваний почек возрастал примерно линейно с увеличением уровня мочевой кислоты до значений примерно 6–7 мг/дл у женщин и 7–8 мг/дл у мужчин; при превышении этих значений риск быстро увеличивался (L-образная зависимость между уровнем мочевой кислоты и неблагоприятными почечными событиями) [148].

В научной работе с участием 94 422 человек из Тайваня показано, что между УМКС и развитием ХБП существует J-образная зависимость: концентрация в сыворотке выше 7,3 мг/дл или менее 2,0 мг/дл повышает риск развития ХБП [174].

Существуют исследования большой когорты, подтверждающие идею о том, что как повышенный, так и пониженный уровни МК являются патологическими [147, 257]. Гипоурикемия, распространенность которой в общей популяции составляет 0,2–0,58%, приводит к нефролитиазу и может возникнуть в результате чрезмерного лечения гиперурикемии, дефектной реабсорбции почечных канальцев МК и генетической мутации, влияющей на метаболизм пуринов [210]. Взаимосвязь концентрации уратов с возникновением ХБП нелинейна, но риск патологии значимо возрастает при ее значениях >420 мкмоль/л. Так, в работе, включавшей 172970 участников, как увеличение, так и снижение уровня МК в сыворотке крови ≤120 мкмоль/л коррелировали с риском снижения функции почек, формируя J-об-

разную кривую [176]. Отмечено, что у пациентов с синдромом гипоУ может развиваться острая почечная недостаточность, вызванная физической нагрузкой (ОППНФН) [135].

Некоторые научные исследования указывают на U-образную зависимость между УМКС и снижением функции и патологией почек. Канда Е. и соавторы [257] сообщили, что у пациентов с УМКС <5,0 мг/дл у мужчин и <3,6 мг/дл у женщин снижение УМКС было связано с постепенным уменьшением СКФ, в то время как низкий и высокий уровни МК были связаны с ухудшением функции почек. U-образную зависимость между уровнем МК и заболеваниями почек можно объяснить нарушением функции эндотелия, вызванным как ГУ, так и гипоУ [166, 178]. Снижение УМКС также связано с гипертрофическим ремоделированием мелких кровеносных сосудов [243].

Повышенная экскреция МК с мочой связана с более высоким риском образования уратных конкрементов и не связана с формированием оксалатных камней. Частота МКБ приближается к 50% у пациентов с суточной экскрецией МК ≥ 6,5 мкмоль (1100 мг) [244].

Таким образом, нарушения пуринового обмена вызывают разнообразную патологию мочевыделительной системы.

1.2.4. Нарушения пуринового обмена и эндокринные заболевания

а) Взаимосвязь ГУ и инсулинорезистентности

ГУ может служить маркером заболеваний, связанных с образом жизни и инсулинорезистентностью (ИР), поскольку УМКС пропорционален уровню инсулина в сыворотке крови [187]. Доказано, что ГУ вызывает ИР и нарушение регуляции метаболизма глюкозы из-за повреждения и дисфункции β-клеток [245].

Недавние исследования подтвердили, что жировая ткань является еще одним важным органом, ответственным за выработку МК. При адипоцитарной ИР антилиполитический эффект инсулина ослабевает, что приводит к повышенному высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) из жировой ткани [139].

Исследование, включавшее 5821 взрослого жителя Северного Китая, показало, что ИР и ожирение положительно коррелируют с УМКС. Распространенность

ГУ составила 35,2 % у мужчин и 13,3 % у женщин. У участников с ГУ показатели индекса ИР, индекса ИР в сочетании с индексом массы тела и ИМТ были выше, чем у участников без ГУ, независимо от пола (p<0,001). Женщины с ГУ были старше и были более склонны к метаболическим нарушениям, таким как СД2, АГ и дислипидемия, чем женщины без ГУ (все p<0,001). Участники мужского пола с ГУ были значительно моложе, а доля лиц с СД2 была меньше по сравнению с пациентами без ГУ. Мужчины с АГ были сопоставимы в группах с ГУ и без нее. В подгруппе с нормальным ИМТ при увеличении индекса адипогенной ИР на одно стандартное отклонение риск ГУ у мужчин и женщин статистически значимо повышался на 48% и 52% соответственно. Взаимосвязь между уровнем МК и ИР не зависела от возраста, ИМТ, РСКФ, наличия СД2, дислипидемии и АГ [105].

Таким образом, имеются корреляционные связи между гиперурикемией и инсулинорезистентностью.

б) Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и ожирения

Ожирение (ОЖ) является хроническим рецидивирующим заболеванием, характеризующимся избыточным накоплением жировой ткани в организме [1]. Особенно стремительный рост числа пациентов с избытком массы тела и ожирением пришелся на последние 40 лет [84, 126]. Исследования, изучавшие факторы образа жизни, подтвердили положительную корреляцию между повышенным ИМТ и ГУ [128, 142, 220, 238].

Широкая распространенность таких метаболически и генетически сходных состояний, как ОЖ и ГУ вызывает серьёзную озабоченность современного мирового научного сообщества в связи с неуклонным ростом практически единого для них перечня коморбидных состояний, прежде всего АГ, СД2, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, ХБП [54, 124, 154, 200, 228, 251], МАЖБП [5, 134, 209]. Помимо немодифицируемых генетических, гендерных и возрастных причин формирования ОЖ и ГУ существует множество общих модифицируемых факторов, например, малоподвижный образ жизни, стиль питания высококалорийной жирной и сладкой пищей, употребление алкоголя [142]. Высказывается мнение, что для лечения ОЖ и ГУ необходима комплексная стратегия, учитывающая их

метаболические сходства [154]. В коллективной монографии «Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов» отдельная глава посвящена ГУ и ее коррекции [73]. Одновременно с этим в отношении обеих проблем встречаются публикации противоречивых данных, призывающих к сдержанности в терапии, а применительно к ОЖ доходящих до поиска «парадоксов» и «метаболически здорового» варианта данного состояния [23, 81, 94, 202].

Разрешение назревших противоречий было достигнуто научными сообществами, предложившими комплексный подход к классификации ожирения, включающий не только учет ИМТ, но и сочетание антропометрических параметров с наличием и степенью выраженности коморбидных состояний. Ожирение – комплексная хроническая проблема пациента, стадирование его исключительно на основе ИМТ практично для эпидемиологических целей, но является нефункциональным для надлежащего клинического ведения сложного хронического коморбидного пациента [240].

В 2014 году Американская ассоциация клинических эндокринологов (AACE) совместно с Американским колледжем эндокринологии (ACE) предложили новую классификацию ожирения, выходящую за рамки привычной оценки индекса массы тела (ИМТ), акцентирующую внимание на наличие и тяжесть осложнений [106, 107].

В продолжение модели, ориентированной на осложнения ожирения, в 2017 году AACE/ACE предложили новый термин «хроническое заболевание, ассоциированное с ожирением» (Adiposity-Based Chronic Disease, ABCD), предполагающий, по мнению авторов, снижение стигматизации избыточного веса в обществе [107]. Подход, центрированный на осложнениях ожирения, стал важным шагом в направлении раннего выявления и мотивации к терапии людей с особо повышенным риском метаболических нарушений, даже если их ИМТ соответствует всего лишь избыточной массе тела. Данная классификация активно обсуждалась в ряде публикаций для практических врачей [69, 73] и была рекомендована к применению отечественными клиническими рекомендациями по ожирению [49]. В контрольном

списке осложнений, влияющих на определение стадии ABCD, в качестве лабораторных маркеров использованы классические критерии метаболического синдрома: гипергликемия натощак (ГГН), повышенный уровень ТГ, снижение содержания холестерина в составе липидов высокой плотности (ХСЛПВП).

В практической амбулаторной деятельности данная классификация до сих пор практически не применяется. Вероятно, учет значительного количества нозологических единиц, ограничение длительности амбулаторного приёма и сложности кодировки диагноза в электронных системах вызывают определенные затруднения и предполагают повышенные затраты времени на обследование пациента и формулировку диагноза. Научные исследования, использующие классификацию и термин ABCD, до настоящего времени единичные. Опубликованны три работы, проведенные в Венесуэле [111], Чехии [212] и Мексике [211].

Эдмонтонская система классификации ожирения (Edmonton Obesity Staging System, EOSS) делит ожирение на четыре стадии в зависимости от состояния физического, психического и функционального здоровья — от отсутствия заболеваний до терминальной стадии. Физическое здоровье включает в себя прогрессирование хронических заболеваний, таких как СД2 и АГ; психическое здоровье — от минимального стресса до тяжелой депрессии, связанной с ОЖ; функциональное здоровье — оценка качества жизни от легкого дискомфорта до ограничений в повседневной деятельности. Уровни лечения (A, B и C) соответствуют стадиям ОЖ и включают в себя изменение образа жизни на всех стадиях (A), медикаментозное лечение (B) на 2-й стадии и хирургическое вмешательство (C) на 3-й и 4-й стадиях [145].

В 2025 журналом The Lancet была представлена концепция определения диагностических критериев хронических заболеваний, связанных с ожирением (клинического ожирения) [227]. В соответствии с данным документом, ожирение делят на доклиническое и клиническое. Доклиническое ожирение – состояние избыточности жировых отложений (не заболевание) с сохраненной функцией других тканей и органов. Для клинического ожирения характерны различные проявления со стороны ЦНС, органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, печени (МАЖБП),

почек, мочевыделительной и репродуктивной системы, лимфатической системы, а также ограничение повседневной деятельности и метаболические нарушения (гипергликемия, дислипидемия – гипертриглицеридемия, повышение ЛПНП, снижение ЛПВП) [31].

УМКС не внесен в перечень параметров для определения стадии ожирения ни в одну из предложенных классификаций стадий ожирения. Однако, имеющийся практический и научный материал подтверждает значительное повышение риска практически того же круга метаболических расстройств, что и при ОЖ, у пациентов с ГУ.

Таким образом, возникает вопрос о патогенетическом единстве повышения сывороточных уратов и метаболических нарушений при избыточном накоплении жировой ткани, вероятно, обусловленных ИР, и о возможности использования ГУ как простого рутинного маркера, ассоциированного со стадийностью ожирения.

1.3. Взаимосвязь нарушений пуринового обмена и ХНИЗ с деятельностью вегетативной нервной системы

Вегетативная нервная система (ВНС) – не соматическая, не контролируемая, самостоятельная система. Основная функция вегетативных нервных путей состоит в бессознательном контроле немоторных органов-мишеней организама [32]. Парасимпатический отдел ВНС регулирует анаболические процессы, деятельность инсулярного аппарата, функции пищеварения, опорожнение полых органов, способствует поддержанию гомеостаза, а симпатический отдел ВНС отвечает преимущественно за адаптационно-трофические процессы в ситуациях, требующих напряженной психической и физической деятельности [59]. Вегетативные расстройства делятся на структурные (первичная вегетативная недостаточность, например, диабетическая автономная нейропатия) и функциональные (с ростом знаний функциональные нарушения могут становиться структурными). Дисфункцией нервной системы страдают около 70 млн человек в мире. Дисавтономия полиморфна и затрагивает все органы и системы организма [32].

В основе современной оценки параметров ВНС лежит фотоплетизмография (ФПГ) - метод неинвазивного измерения формы пульсовой волны объема при помощи оптических сенсоров, работающих в ближней инфракрасной области [205]. Тест прост в выполнении (не требует специальных знаний от оператора), характеризуется небольшим временем, затраченным на выполнение исследования (несколько минут), высокой воспроизводимостью (подходит для массовых скринингов) [70, 74].

Оценка вегетативного статуса с использованием анализа вариабельности сердечного ритма в покое и при проведении ортостатической пробы у пациентов с метаболическим синдромом представлена в работе Ксеневой С.И. [56]. Результаты свидетельствуют о смещении симпатовагального баланса в сторону относительного преобладания симпатических влияний ВНС при метаболических нарушениях [161].

Метод ФПГ используется в качестве альтернативы классическим методам оценки инсулинорезистентности, особенно в качестве эффективного метода скрининга. В исследование по сравнительной эффективности фотоплетизмографического маркера инсулинорезистентности и классического эугликемического гиперинсулинемического клэмп-теста были включены 100 пациентов (43 мужчины и 57 женщин в возрасте от 20 до 63 лет), не страдающих сахарным диабетом, из них 30 человек были с нормальной массой тела, 42 — с избыточной и 28 — с ожирением. Существует умеренная корреляция между чувствительностью к инсулину (M-value) и PTG-TP ($r = -0,64$, $p<0,0001$). ROC-кривые показали, что наиболее релевантным пороговым значением для всей исследуемой группы является PTG-TP >406,2. При этом пороговом значении чувствительность = 95,7%, специфичность = 84,4%, а площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,929 для выявления инсулинорезистентности. Все значения AUC ROC-кривой были значимыми ($p<0,0001$). Полученные результаты обосновывают возможность, простоту, экономичность определения инсулинорезистентности методом ФПГ [140, 264].

Аналогичные результаты получены при проведении обследования 51 здорового добровольца с различными показателями ИМТ, которым измеряли уровень

инсулина и глюкозы в плазме натощак, проводили ФПГ пальцев и электрокардиограмму (ЭКГ) натощак и после приема пищи. Доказано, что форма пульсовой волны на основе пальцевой ФПГ и одноканальная ЭКГ могут быть использованы в качестве неинвазивного метода оценки инсулинорезистентности [180]. Подобные выводы сделаны по результатам исследования 482 пациентов, которым проводилось исследование крови на глюкозу и ФПГ [109].

В настоящее время уже многочисленными исследованиями (31 – по выявлению СД, 41 – по определению уровня глюкозы в крови, 7 – по осложнениям СД) доказана возможность диагностики и контроля за больными СД с использованием ЭКГ и ФПГ [264]. Благодаря обильному кровоснабжению кожи с помощью ФПГ легко регистрировать пульсовую составляющую сердечного цикла.

ФПГ с указательного пальца позволяет оценивать жесткость аорты [163], при этом не требуется информация о возрасте, антропометрических данных и артериальном давлении. Исследование, подтверждающее это, было проведено у 33 участников [средний возраст 44 (диапазон 21-66) лет, 19 мужчин] и повторено в течение 2 недель.

Скорость распространения пульсовой волны (СРПВ), скорость пульсовой волны в аорте (СПВао) – это "золотой стандарт" определения жесткости артериальных сосудов в клинической практике на сегодняшний день [78, 98, 112]. В клинических рекомендациях Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) 2024г "Артериальная гипертензия у взрослых" упоминаются каротидно-феморальная СПВ (кфСПВ) >10 м/с и лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ) <0,9 в ранних субклинических поражениях сосудов [79].

В ряде исследований показано, что жесткость артериальных сосудов является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и общей смертности при различных заболеваниях, включая АГ [45, 127, 157, 229]. Согласно последним рекомендациям Европейского общества по гипертонии (ESH) 2023г, измерение артериальной жёсткости с помощью СПВ включено в перечень базовых скрининговых тестов для оценки повреждений органов-мишеней. В частности, обзор

метаанализов показал, что каждое увеличение СРПВ на 1 м/с, скорректированное по возрасту, полу и факторам риска, было связано с увеличением риска развития ССЗ на 14%, сердечно-сосудистой смертности на 15% и общей смертности на 15% [259].

Важным параметром, отражающим патогенетическую сущность формирования жесткости сосудистой стенки, является индекс аугментации. Давление аугментации существенно возрастает при повышении артериальной жёсткости, обусловливая рост центрального артериального давления и повышение постнагрузки на миокард левого желудочка. Имеются данные о том, что индекс аугментации служит независимым предиктором коронарных событий и достоверно коррелирует с выраженностью гипертрофии ЛЖ [95]. Нарастание индекса аугментации диагностируется еще до выявления таких возраст-ассоциированных показателей, как увеличение ТКИМ сонных артерий [17]. С увеличением возраста и нарастанием жесткости артерий аугментация значительно влияет на центральное САД [151]. К положительным сторонам индекса аугментации как метода оценки сосудистой жесткости следует отнести высокую чувствительность, а также изменчивость в ответ на проводимые терапевтические вмешательства [37]. Отрицательная сторона метода - его зависимость от частоты сердечных сокращений и исходного уровня АД, поэтому рекомендуется использовать индекс аугментации, приведенный к частоте сердечных сокращений 75 в минуту (Alp75) [71].

В рамках проспективного научного исследования «Сердечно-сосудистый континуум у мужского населения Москвы» с участием 333 мужчин в возрасте от 25 до 69 лет проводили оценку состояния сосудистой стенки (индекс аугментации, индекс жесткости, индекс отражения, длительность пульсовой волны, систолическое артериальное давление в аорте и брахиоцефальных артериях, индекс жесткости магистральных артерий) и УМКС при низком и умеренном сердечно-сосудистом риске в зависимости от ИМТ. Группы обследованных выделялись в зависимости от УМКС ≤7,2 и >7,2 мг/дл. Статистически значимые различия характеристик жесткости сосудистой стенки выявлены в зависимости от ожирения – более высокая скорость пульсовой волны, жесткость мышечно-эластических артерий,

длительность пульсовой волны и систолического артериального давления в аорте и брахиоцефальных артериях. В зависимости от УМКС значимых различий состояния сосудистой стенки не было выявлено, что, предположительно, может быть связано с тем, что повышение УМКС – более ранний маркер изменения жесткости сосудистой стенки [30].

В Пекинское исследование по оценке связи УМКС и сосудистыми параметрами (СРПВ в каротидно-бедренном сегменте, СРПВ в каротидно-радиальном сегменте, сердечно-лодыжечный сосудистый индекс, лодыжечно-плечевой индекс и толщина комплекса интима-медиа (ТКИМ), вошли 979 человек (416 мужчин и 563 женщины, средний возраст 60,86 ± 11,03 года). ГУ определена у 27% обследованных (48,3% мужчин, 11,2% женщин), гипертония – у 37% (39,7% и 35% соответственно), сахарный диабет у 11,6% (13,7% и 10,1% соответственно), ИБС у 18,9% (23,3% и 15,6% соответственно). Все изучаемые сосудистые показатели были выше у мужчин, чем у женщин (все $p<0,05$). Множественный линейный регрессионный анализ показал, что УМКС положительно коррелировал с сердечно-лодыжечным индексом (B = 0,143, $p = 0,001$) и отрицательно коррелировал с лодыжечно-плечевым в мужской популяции (B=−0,012, $p=0,020$). У людей с более высоким УМКС риск повышения лодыжечно-плечевого индекса составил 1,593 ($p<0,05$). Таким образом, выявлена взаимосвязь УМКС с функциональными сосудистыми параметрами, но не структурными (ТКИМ) [125].

Несмотря на многочисленные работы по взаимосвязи нарушений пуринового обмена с ХНИЗ, остаются дискутабельными вопросы роли ГУ, гипоурикемии в прогрессировании ряда заболеваний. Сопряженность нарушений пуринового обмена и состояния вегетативной нервной системы мало изучена и в литературных обзорах практически отсутствует. Данных по комплексному анализу взаимосвязей современной стадийности ожирения, метаболических нарушений, включая гиперурикемию, нарушений вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы на сегодняшний день недостаточно. Исследование данного направления является актуальным для разработки эффективных стратегий профилактики и лечения обсуждаемых состояний.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа проводилась в период с 2023 по 2025 гг. на кафедре госпитальной терапии с курсом профпатологии (зав. кафедрой – д. м. н., профессор Носков С. М.) и кафедре эндокринологии (зав. кафедрой – д. м. н., доцент Красивина И.Г.) ФГБОУ ВО "Ярославский государственный медицинский университет", на базе ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» город Ярославль». Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО ЯГМУ (протокол N60 от 16.02.2023 г.)

2.1. Дизайн исследования

Исследование выполнялось в несколько этапов.

I ЭТАП

I-a – ретроспективное открытое поперечное сравнительное исследование распространенности нарушений пуринового обмена и их взаимосвязей с хроническими неинфекционными заболеваниями (n=3407);

I-b – ретроспективное открытое продольное наблюдательное исследование годичной динамики уровня мочевой кислоты, расчетной скорости клубочковой фильтрации и манифестации хронических неинфекционных заболеваний (n=324);

II ЭТАП

II-a – открытое одноцентровое поперечное сравнительное исследование взаимосвязей нарушений пуринового обмена и вегето-сосудистого дисбаланса (n=458), в том числе в подгруппе мужчин с ожирением 1 – 2 стадии без сахарного диабета и подагры (n=173);

II-b – проспективное одноцентровое открытое наблюдательное исследование, направленное на оценку динамики концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови и вегетативно-сосудистых параметров у мужчин с ожирением 1–2 стадии на протяжении одного года (n=40).

2.2. Объект исследования

1. База данных результатов лабораторных исследований, антропометрии, заключительных диагнозов, полученных у пациентов поликлиники ЧУЗ «КБ «РЖД-

Медицина» город Ярославль» (на 800 посещений в смену), направленных на определение уровня мочевой кислоты по данным за 2018 – 2024 год – всего 3407 человек, демографическая характеристика которых представлена в таблице 3;

2. Пациенты, которым было проведено обследование вегетативно-сосудистого статуса на программно-аппаратном комплексе Марвэл1 – 458 человек.

Таблица 3

Демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель Возраст	**Всего (n=3407)**	**Женщины (n=2267)**	**Мужчины (n=1140)**
Средний, лет (Me [Q1;Q3])	60,0 [46,0; 70,0]	62,0 [48,0; 71,0]	55,5 [44,0; 66,0]*
18–29 лет, n (%)	117 (3,4)	84 (3,7)	33 (2,9)#
30 – 39 лет, n (%)	399 (11,7)	234 (10,3)	165 (14,5)#
40 – 49 лет, n (%)	531 (15,6)	304 (13,4)	227 (19,9)#
50 – 59 лет, n (%)	643 (18,9)	389 (17,2)	254 (22,3)#
60 – 69 лет, n (%)	841 (24,7)	564 (24,9)	277 (24,3)
70 – 79 лет, n (%)	538 (15,8)	418 (18,4)	120 (10,5)#
80 – 89 лет, n (%)	284 (8,3)	233 (10,3)	51 (4,5)#
90 – 100 лет, n (%)	54 (1,6)	41 (1,8)	13 (1,1)#

Примечание: *p <0,05 (U-критерий Манна-Уитни); #p <0,05 (Pearson χ^2)

Критерии включения:

1. Наличие результата биохимического анализа крови, включающего исследование концентраций мочевой кислоты, глюкозы, креатинина, липидного профиля;
2. Наличие цифровой информации о содержании амбулаторной карты (причины обращений в поликлинику ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» город Ярославль», антропометрия);
3. Наличие информированного добровольного согласия при обращении за медицинской помощью, а также на определенные виды медицинской помощи (исследование на программно-аппаратном комплексе Марвэл1) и согласия на обработку персональных данных.

Критерии невключения:

1. Возраст моложе 18 лет;
2. Беременность, лактация;
3. Тяжелые формы хронической патологии в стадии декомпенсации;
4. Неадекватность оценки своего состояния, психические заболевания.

В изученной группе пациентов преобладали женщины (66,5%), которые в среднем были старше мужчин на 6,5 лет ($p<0,05$; U-критерий Манна-Уитни). Возрастные межполовые различия были обусловлены тем, что доля женщин в старших группах значительно превосходила долю мужчин: в подгруппах 70-79, 80-89 и 90-100 лет в 1,8 (Pearson $\chi^2=35,7$; $p<0,0001$); 2,3 (Pearson $\chi^2=33,4$; $p<0,0001$) и 1,6 (Pearson $\chi^2=18,9$; $p<0,0001$) раза соответственно при преобладании доли мужчин в подгруппах 30 – 39, 40 – 49 и 50 – 59, лет в 1,4 (Pearson $\chi^2=12,7$; $p=0,0004$), 1,5 (Pearson $\chi^2=24,4$; $p<0,0001$) и 1,3 (Pearson $\chi2=12,9$; $p=0,0003$) раза соответственно.

Критерии формирования подгрупп в зависимости от концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови

Сравнительные исследования проводились отдельно в группах женщин и мужчин с формированием подгрупп в зависимости от уровня уремии. Подгруппы гиперурикемии (ГУ) выделяли в соответствии с принятым в России единым для женщин и мужчин уровнем мочевой кислоты ≥360 мкмоль/л согласно документу «Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике» от 2024 г [54]. Высоконормальный и оптимальный уровни (ВНУ=[300 – 359] и ОУ=[180 – 299] мкмоль/л) были определены в соответствии с отечественными рекомендациями по снижению уремии ниже 300 мкмоль/л, но не ниже 180 мкмоль/л у пациентов высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска, больных тофусной подагрой и уратным нефролитиазом [51, 54, 55]. Выделение низконормального уровня (ННУ) мочевой кислоты (121–

179 мкмоль/л) и гипоурикемии (гипоУ) при концентрации МК ≤120 мкмоль/л основано на анализе иностранных литературных источников [135]. Распределение пациентов в данные подгруппы представлено в таблице 4.

Таблица 4

Распределение обследованных пациентов в подгруппы сравнения в зависимости от уровня мочевой кислоты

Название подгруппы	Диапазон концентрации МК (мкмоль/л)	Женщины n (%)	Мужчины n (%)	Всего n
Гипоурикемия (ГипоУ)	≤120	91 (95,8)	4 (4,2)	95
Низконормальная урикемия (ННУ)	121 – 179	293 (92,4)	24 (7,6)	317
Оптимальная урикемия (ОУ)	180 – 299	1169 (78,2)	325 (21,8)	1494
Высоконормальная урикемия (ВНУ)	300 – 359	381 (56,0)	299 (44,0)	680
Гиперурикемия (ГУ)	≥360	333 (40,6)	488 (59,4)	821

2.3. Методы исследования

1. Выборка данных из амбулаторных электронных карт о причинах обращений в поликлинику, наличии ХНИЗ, результатах лабораторного и инструментального контроля.

2. Антропометрия – измерение роста, массы тела. ИМТ рассчитывался как «масса тела/рост^2» (кг/м^2).

3. Стандартное терапевтическое обследование – общий осмотр, аускультация легких и сердца, измерение АД, пальпация живота.

4. Биохимический анализ крови на уровень МК, липидный профиль, трансаминазы, глюкозу, креатинин. Биохимическое исследование сыворотки крови проводилось с использованием автоматизированного анализатора Beckman Coulter AU/DxC AU. Образцы крови были взяты с помощью вакуумных пробирок для сбора крови. Участников предварительно проинструктировали не пить и не есть после 21:00 вечера предыдущего дня, за исключением воды и разрешенных лекарств. Исходным считался результат первого выполненного биохимического исследования крови в изучаемом периоде, учитывалось одно исследование в год.

5. Расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ (мл/мин/1.73 м^2) по формуле CKD-Epidemiology Collaboration 2009 в соответствии с Клиническими рекомендациями «Хроническая болезнь почек (ХБП)» (приложение Г, с.253) [50]. Использовали формулы расчета СКФ для европеоидов, уровня креатинина крови в мкмоль/л:

- Женщины (креатинин крови ≤62 мкмоль/л): рСКФCKD-EPI = 144 × (0,993^ЛЕТ) × ((креатинин крови/88,4)/0,7)^(−0,328));
- Женщины (креатинин крови >62 мкмоль/л): рСКФCKD-EPI = 144 × (0,993^ЛЕТ) × ((креатинин крови/88,4)/0,7)^(−1,210));
- Мужчины (креатинин крови ≤80 мкмоль/л): рСКФCKD-EPI = 141 × (0,993^ЛЕТ) × ((креатинин крови/88,4)/0,9)^(−0,412));
- Мужчины (креатинин крови >80 мкмоль/л): рСКФCKD-EPI = 141 × (0,993^ЛЕТ) × ((креатинин крови/88,4)/0,9)^(−1,210)) [50].

6. Расчет метаболического индекса (МИ = (ТГ × Г) / ЛПВП^2, где: ТГ — уровень триглицеридов в крови натощак (в ммоль/л); Г — уровень глюкозы в крови натощак (в ммоль/л); ЛПВП — уровень холестерина липопротеидов высокой плотности в крови натощак (в ммоль/л) [20].

7. Оценка вегетативных и гемодинамических характеристик проводилась на аппаратно-программном комплексе Марвэл1 (регистрационный № в Государственном реестре медицинских изделий ФСЗ 2009/04910, производитель LD Technology, LLC, USA) со специальным прикладным программным обеспечением ES Teck complex. Данный комплекс представляет собой неинвазивную систему обработки данных, входящих в его состав медицинских приборов для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и вегетативной нервной систем. Алгоритм прибора основан на комбинированном анализе хронометрических, амплитудных и спектральных характеристик пульсовых волн, зарегистрированных в различных сосудистых бассейнах, что позволяет получить комплексную оценку гемодинамики и метаболического статуса пациента. Использованы три модуля аппартно-программного комплекса: фотоплетизмография (ФПГ) — регистрация пульсовых колебаний кровенаполнения периферических сосудов (палец руки); окклюзионная плетизмография — регистрация изменений объёма конечности (плечо, лодыжка)

при дозированной компрессии манжетой; расчёт интегральных индексов (оценка вегетативного баланса, инсулинорезистентности, сосудистой жёсткости и микроциркуляторного статуса) по запатентованным алгоритмам.

Исследование проводилось в утренние часы в промежуток времени с 09 до 11 часов, в среднем через 3-4 часа после легкого завтрака. За 2 часа до тестирования пациенты воздерживались от курения, приёма кофеина, физической и эмоциональной нагрузки. Исследование выполнялось после 15-минутного отдыха, в исходном положении лёжа, при температуре в помещении 22–24°C. Осуществлялась регистрация фотоплетизмограммы с датчика, наложенного на дистальную фалангу II пальца правой руки, плетизмограммы объема плеча и лодыжки с манжет, наложенных на запястья рук и дистальные зоны голеней в течение 5 минут в состоянии покоя, после чего выполнялись последовательно проба Вальсальвы и тестирование в ортостазе. Натуживание при выполнении теста Вальсальвы обеспечивалость выполнением выдоха в мундштук, соединенный с манометром. Пациента просили поддерживать давление 40 мм рт ст в течение 15 секунд. Одновременно проводилась регистрация ЭКГ и АД. Далее пациента просили встать и продолжали регистрировать гемодинамические показатели и плетизмограмму объема плеча и лодыжки. Вычисление интегральных индексов (оценка инсулинорезистентности, вегетативного баланса, сосудистой жёсткости и микроциркуляторного статуса) выполнялось автоматически по запатентованным алгоритмам.

Для анализа в настоящей работе использовали следующие параметры:

- Маркеры вариабельности сердечного ритма

– маркер общей активности ВНС в покое (ВНС ак-ть, мс²), отражающий суммарную активность нейрогуморальных влияний на сердечный ритм и суммарные резервы регуляции сердечного ритма, норма более 780 мс², пограничное значение 500 – 780, аномальный показатель менее 500 мс²;

- маркер активности парасимпатической системы в покое (ПСНС ак-ть, мс²), норма более 213, пограничное значение 145-213, аномальное менее 145 мс²;

- SDANN (ms) (среднее стандартное отклонение сердечного ритма) – маркер максимального объема кислорода, норма более 40, пограничное – от 25 до 40, аномальное менее 25. Среднеквадратическое отклонение средних нормальных
RR-интервалов (SDANN, standard deviation of average normal RR intervals): рассчитывается путём построения вариативного ряда усреднённых на отрезках по 5 минут RR-интервалов, что нивелирует вклад экстрасистол, артефактов или иных кратковременных событий, не отражающих истинную автономную сердечную активность.

- Маркеры спектрального анализа фотоплетизмографии (ФПГ)

- маркер инсулинорезистентности (ФПГ_ИР, ms2) – суммарный показатель анализа области, охватывающей 3 частоты спектрального анализа. Нормальное значение до 406, пограничное от 406 до 550, патологическое более 550 ms2;
Индекс PTGVLF – маркер низкочастотной активности (ФПГ_НЧА) – показатель вегетативного гомеостаза, отражающий регуляцию сосудистого тонуса. Нормальное значение менее 32, пограничное 32 – 60, патологическое более 60
Маркер кардиовагальных контрольных анализов – маркер функции сердца в положении стоя (RR30/15), нормальное более 1,22, пограничное от 1,16 до 1,22, патологическое менее 1,16;

- проба Вальсальвы – маркер чувствительности барорецепторов. Нормальное значение более 1,15, пограничное от 0,98 до 1,15, патологическое менее 0,98;
- Маркер артериальной жесткости (АЖ) – коэффициент отражения, нормальное значение менее 45, пограничное от 45 до 100, патологическое – более 100;
- Маркеры брахиального кровяного давления –

- Центральное аортальное давление (ЦАоД, mmHg), нормальное значение до 119, пограничное от 120 до 123, патологическое более 123; ЦАоД определяет перфузию внутренних органов и является наиболее интегративным гемодинамическим показателем, отражая среднее давление в аорте в течение одного сердечного цикла, и зависит от сердечного выброса, периферического сопротивления, жесткости артерий крупного и среднего калибра, величины отраженной волны [57];

Маркеры артериальной жесткости: индекс аугментации (ФПГ_ИА) (%), коэффициент отражения (маркер артериальной жесткости, АЖ), периферический индекс аугментации - (АоЖ), маркер аортальной жесткости), нормальное до 75, пограничное от 75 до 100, патолгическое более 100%;

В завершении протокола программа выводила расчетный интегральный индекс кардиометаболического риска (% от 100).

8. Учет сопутствующих заболеваний и состояний (без учета лекарственной терапии) проводился на основании данных, представленных в таблице 5.

Таблица 5

Сопутствующие заболевания и состояния, учитываемые у обследованных

Код МКБ10	расшифровка	Примечания (при необходимости)
Болезни системы кровообращения		
I10-15	Артериальные гипертензии	наличие данных в первичной медицинской документации и/или повышение артериального давления выше 140/90 мм.рт. ст и/или назначение гипотензивных препаратов
I25	ХИБС	наличие данных в первичной медицинской документации
I20	Стенокардия	
I50.0, или I50.1, или I50.9	Хроническая сердечная недостаточность	
Заболевания органов дыхания		
J44	Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	наличие данных в первичной медицинской документации
J45	Бронхиальная астма (БА)	
Заболевания органов пищеварения		
K21	Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	наличие данных в первичной медицинской документации и/или характерных изменений по результатам эндоскопического исследования
K29	Хронический гастрит	наличие данных в первичной медицинской документации и/или характерных изменений по результатам эндоскопического исследования
K52	Хронический колит	наличие данных в первичной медицинской документации и/или характерных изменений по результатам эндоскопического исследования
K76	Метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЖБП)	наличие данных в первичной медицинской документации и/или характерных изменений по результатам проведенного ультразвукового исследования, компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии печени

Продолжение таблицы 5

Заболевания опорно-двигательного аппарата		
M10	Подагра	наличие данных в первичной медицинской документации
M15-M19	Остеоартроз (ОА) различных локализаций	наличие данных в первичной медицинской документации и/или характерных изменений по результатам проведенного рентгенологического, УЗИ, КТ или МРТ суставов
M42	Остеохондроз позвоночника (ОХ)	наличие данных в первичной медицинской документации и/или характерных изменений по результатам проведенного рентгенологического исследования, КТ или МРТ позвоночника
M50–51	Грыжи дисков	наличие данных в первичной медицинской документации
M80-82	Остеопороз (ОП)	
Эндокринные заболевания и состояния		
E10	Сахарный диабет 1 типа	наличие данных в первичной медицинской документации
E11	Сахарный диабет 2 типа	
E03	Гипотиреоз	
E05	Тиреотоксикоз	
E66	Ожирение (по степеням и стадиям)	наличие данных в первичной медицинской документации и/или при превышении индекса массы тела ≥ 30 кг/кв.м
Заболевания почек и мочевыводящих путей		
N18-19	Хроническая болезнь почек	наличие данных в первичной медицинской документации и/или критериев ХБП [50]
N20-21	Мочекаменная болезнь	наличие данных в первичной медицинской документации и/или конкрементов по результатам проведенного УЗИ или КТ мочевыводящей системы
Прочие		
C	Онкопатология любой локализации	наличие данных в первичной медицинской документации

Определение стадии ожирения осуществлялось при ИМТ ≥ 25 кг/м в соответствии с предложенной AACE/ACE в 2014 году классификацией, базирующейся на осложнениях, ассоциированных с ожирением [106], и принятой в Российских клинических рекомендациях по ожирению [49]: стадия 0 — отсутствие осложнений; стадия 1 — наличие легких–умеренных осложнений; стадия 2 — наличие тяжелых осложнений. Характеристика учитываемых состояний и их тяжести представлена в таблице 6.

Таблица 6

Определение стадии ожирения
по характеру и тяжести ассоциированных осложнений [193]

Осложнение	**1 стадия - признаки легкой–умеренной степени**	**2 стадия - признаки тяжелой степени**
Артериальная гипертензия	Повышение АД, требующее наблюдения и/или монотерапии; отсутствие поражения органов-мишеней; эпизодическая или умеренно выраженная гипертензия без осложнений	Стойкая неконтролируемая АГ, необходимость комбинированной терапии, наличие поражения органов-мишеней, высокого сердечно-сосудистого риска, гипертонических осложнений.
Нарушения углеводного обмена	нет	Инсулинорезистентность, нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе, предиабет без клинически значимых осложнений. Сахарный диабет 2 типа, особенно при наличии сосудистых осложнений, необходимости интенсивной терапии или признаков декомпенсации.
Дислипидемия	Умеренное повышение общего холестерина, ЛПНП и/или триглицеридов, корректируемое модификацией образа жизни или базовой терапией.	Выраженная атерогенная дислипидемия, рефрактерность к терапии, сочетание с высоким атеросклеротическим риском или клиническими проявлениями ССЗ.
Неалкогольная жировая болезнь печени	Стеатоз печени без признаков выраженного воспаления, фиброза или значимого нарушения функции печени.	Неалкогольный стеатогепатит, фиброз печени, признаки прогрессирования заболевания, лабораторно и/или инструментально подтвержденная выраженная патология.
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	Нерезко выраженные симптомы, редкие эпизоды изжоги, контроль на фоне диеты и/или антацидов.	Частые или стойкие симптомы, осложненное течение, эрозивный эзофагит, необходимость длительной медикаментозной терапии.
Остеоартрит / дегенеративные заболевания суставов	Боли в суставах при нагрузке, умеренное ограничение активности, сохранение самообслуживания.	Выраженный болевой синдром, значимое ограничение подвижности, инвалидизирующее течение, необходимость постоянного обезболивания или хирургической коррекции.

9.Оценка динамики клинических, лабораторных, функциональных (определение вегетососудистого статуса на программно-аппаратном комплексе Марвэл1) показателей здоровья проведена методом случайного выбора 40 мужчинам трудоспособного возраста, 20 из которых были с нормоурикемией и 20 – с гиперурикемией.

2.4. Методы статистического анализа

Статистический анализ данных выполнялся при помощи программного обеспечения Statistica13 и MedStat.Pro v0.8.1 (Российская Федерация). Для оценки характера распределения признаков использовался тест Колмогорова-Смирнова. В связи с отличным от нормального характером распределения практически всех параметров, за исключением рСКФ, описательная статистика для непрерывных признаков представлена в виде медианы (Me) и межквартильного размаха (Q25%; Q75%), где Q25% — 1-й квартиль; Q75% — 3-й квартиль. Различия количественных признаков между двумя независимыми группами оценивались по критерию Манна-Уитни. Оценку изменений количественных показателей в ходе динамического наблюдения в двух связанных выборках (исходно и через год) проводили с использованием парного критерия Вилкоксона. Для сравнения трех и более независимых групп использовался непараметрический критерий Краскела–Уоллиса. При наличии значимых различий проводились попарные апостериорные сравнения по критерию Данна с поправкой на множественные сравнения. При множественных сравнениях выполнялась корректировка уровня ошибки первого рода с использованием поправки Холма. Категориальные переменные представлены в виде абсолютного числа (n) и % от общего числа наблюдений в подгруппе. Для определения статистической значимости различий встречаемости категориальных и качественных признаков применяли критерий χ^2 Пирсона или точный критерий Фишера, если ожидаемые частоты были малы. Взаимосвязи изучаемых признаков изучались методом рангового корреляционного анализа Спирмена, многофакторной логистической регрессии с оценкой отношения шансов (ОШ) с 95%-доверительными интервалами (ДИ). Дискриминационная способность предикторов оценивалась с помощью ROC-анализа с расчётом площади под кривой (AUC) с 95%-м ДИ

и стандартной ошибкой (SE). Оптимальный порог отсечения определялся на основании наивысшего значения индекса Юдена, также оценивались чувствительность (Se) и специфичность (Sp) при выбранном пороге. Критический уровень значимости для проверки статистических гипотез принимали равным $p < 0,05$.

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ НАБЛЮДЕНИЙ

3.1. Клиническая характеристика исследуемой когорты пациентов

На первом этапе в исследование было включено 3407 пациентов (возраст 60,0 [46,0; 70,0] лет; ИМТ 28,7 [25,20; 32,58] кг/м^2), которым в период с 2018 по 2024 гг в ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» город Ярославль» было выполнено биохимическое исследование крови на содержание мочевой кислоты в сыворотке крови (УМКС) и проанализированы основные параметры состояния здоровья (возрастные, антропометрические, лабораторные данные, наличие коморбидной патологии). Статистические различия количественных показателей между подгруппами женщин и мужчин оценивали по критерию Манна–Уитни. Сравнение качественных (бинарных и категориальных) показателей между группами выполнялось с использованием критерия χ^2 Пирсона и точного критерия Фишера. Критический уровень значимости был принят равным $p < 0,05$.

В группе преобладали женщины (66,5%), медиана их возраста составила 62 (48,0; 71,0) лет, а у мужчин (n=1140) - 55,5 (44; 66) лет (U=1047582,5; p<0,001). Медиана ИМТ женщин была 28,4 [24,7; 32,8], мужчин - 28,7 [26,2; 31,9] кг/м^2 (U= 1219951; p = 0,007).

Основные лабораторные характеристики обследованных пациентов с разделением по гендерному принципу представлены в таблице 7.

При сравнении лабораторных параметров были установлены статистически значимые межполовые различия по всем абсолютным и расчетным показателям. У мужчин по сравнению с женщинами были выше концентрация МКс, глюкозы, креатинина, рСКФ, триглицеридов, ЛПНП, индекса атерогенности, коэффициента МИ, а также активность АСТ и АЛТ; напротив, у женщин отмечались более высокие значения ЛПВП. Различия по уровню общего холестерина также достигали статистической значимости (U= 1217311; p = 0,006), но величина медиан в группах была сопоставимой.

Таблица 7

Лабораторные характеристики обследованных пациентов

Показатель	Всего (n=3407)	пол		Уровень Р
		м (n=1140)	ж (n=2267)	
Мочевая к-та (мкмоль/л)	283,0 [219,0; 355,0]	341,0 [283,0; 418,0]	253,0 [198,0; 321,0]*	<0,001
Глюкоза (ммоль/л)	5,6 [5,0; 6,5]	5,7 [5,3; 6,6]	5,6 [4,9; 6,5]*	<0,001
Креатинин (мкмоль/л)	86,0 [76,0;97,0]	95,0 [86,0;104,0]	81,0 [73,0; 91,0]*	<0,001
рСКФ (мл/мин/1,73 м^2)	72,1[59,9;83,8]	78,3[67,8;89,5]	68,6[57,1;79,8]*	<0,001
Холестерин (ммоль/л)	5,3 [4,6; 6,2]	5,30 [4,5; 6,1]	5,30 [4,7; 6,2]*	0,006
Триглицериды (ммоль/л)	1,50 [1,0;2,1]	1,65 [1,2;2,2]	1,4 [0,9; 1,9]*	<0,001
ЛПНП (ммоль/л)	2,9 [2,3; 3,5]	3,04 [2,4; 3,6]	2,90 [2,2; 3,5]*	<0,001
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,1; 1,5]	1,1 [1,0; 1,3]	1,4 [1,2; 1,7]*	<0,001
ИА	3,0 [2,2; 4,1]	3,6 [2,8; 4,6]	2,7 [2,0; 3,7]*	<0,001
МИ	6,6 [3,9;11,1]	9,0 [5,9;13,6]	5,4 [3,2;9,3]*	<0,001
АСТ (Е/л)	19,1[15,5;24,3]	23,7[19,0;28,0]	17,2[14,7;22,1]*	<0,001
АЛТ (Е/л)	19,6[15,5;26,6]	26,0[19,0;33,4]	17,9[14,2;22,4]*	<0,001

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые гендерные различия по критерию Манна-Уитни (p<0,05).

Распространенность метаболических нарушений у мужчин и женщин представлена на рисунке 1. У мужчин чаще отмечалось наличие: ГГН в 1,8 (p<0,001), гипертриглицеридемии в 1,4 (p<0,001), АЛТ в 1,6 (p<0,001), инсулинорезистентности по МИ в 1,7 (p<0,001) раза. Снижение уровня ЛПВП было сопоставимо: 22,7% у мужчин и 22,0% у женщин.

Частота встречаемости основных ХНИЗ у мужчин и женщин представлена в таблицах 8-10.

Частота ХОБЛ была в 6,8 раза (p<0,001) больше у мужчин, а бронхиальной астмы в 3,2 раза (p<0,001) у женщин.

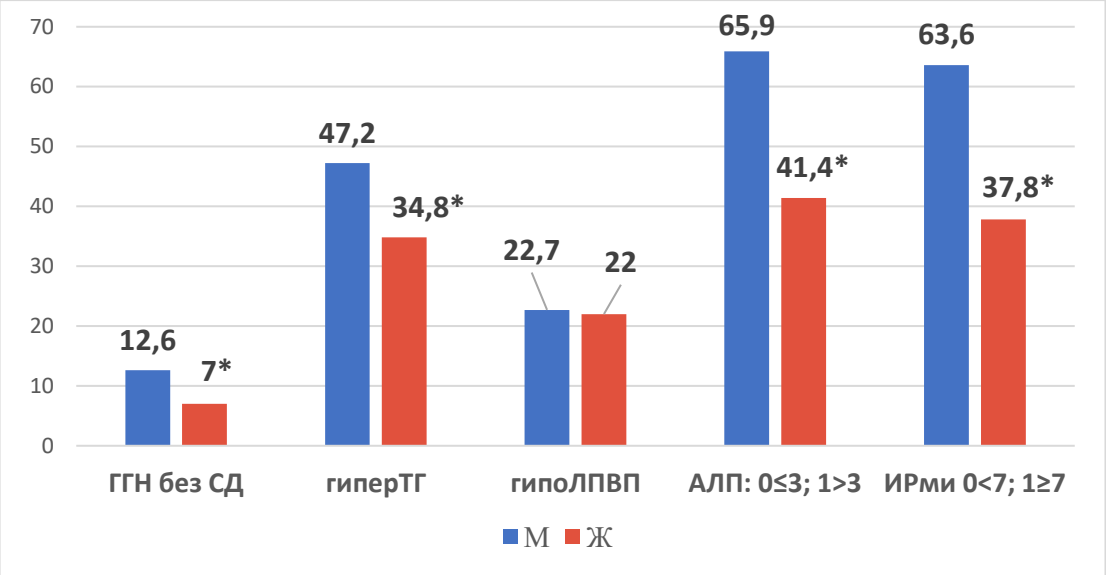


Рис. 1. Распространенность метаболических нарушений у мужчин и женщин (* - p<0,05; критерий χ^2 Пирсона)

Таблица 8

Распространенность основных хронических заболеваний органов дыхания и системы кровообращения у мужчин и женщин

Показатель	пол		**Уровень Р**
	м (n=1140)	ж (n=2267)	
ХОБЛ (J44)	47 (4,1%)	14 (0,6%) *	**<0,001**
БА (J45)	19 (1,7%)	124 (5,5%) *	**<0,001**
Артериальная гипертензия (I10-15)	889 (78,0%)	1624 (71,6%) *	**<0,001**
ХИБС (I25)	188 (16,5%)	237 (10,5%) *	**<0,001**
Стенокардия (I20)	203 (17,8%)	471 (20,8%) *	**0,040**
Сердечная недостаточность (I50)	41 (3,6%)	35 (1,5%) *	**<0,001**

Примечание: * - p<0,05 (критерий χ^2 Пирсона)

Встречаемость у мужчин артериальной гипертензии была выше в 1,1 раза (p<0,001), ХИБС – в 1,6 раза (p<0,001), сердечной недостаточности – в 2,4 раза (p<0,001)), а стенокардии, наоборот, ниже в 1,2 раза (p<0,001) по сравнению с женщинами.

Хронический гастрит в 1,1 раза (p<0,001), хронический колит в 1,7 раза (p <0,001), хронический холецистит в 2,7 раза (p<0,001), ЖКБ в 1,9 раза (p<0,001) чаще регистрировались у женщин по сравнению с мужчинами. Распространенность ГЭРБ не различалась в зависимости от пола и сооставила 11,6% у мужчин и 10,7%

у женщин. Распространенность у мужчин жировой болезни печени в 1,7 раза (p<0,001) была выше по сравнению с женщинами.

Таблица 9

Распространенность заболеваний органов пищеварения у мужчин и женщин

Показатель	**пол**		**Уровень Р**
	м (n=1140)	**ж (n=2267)**	
Хронический гастрит (К29)	321 (28,2%)	733 (32,3%)	**0,013**
Гастроэзофагеальный рефлюкс (К21)	132 (11,6%)	243 (10,7%)	>0,05
Хронический колит (К52)	83 (7,3%)	279 (12,3%)	**<0,001**
МАЖБП (К76)	255 (22,4%)	296 (13,1%)	**<0,001**

Примечание: *- p<0,05 (критерий χ^2 Пирсона)

У мужчин заболеваемость подагрой была выше в 4 (p<0,001), а псориатическим артритом в 2,8 раза (p<0,001) по сравнению с женщинами. У женщин статистически значимо чаще в сопоставлении с мужчинами регистрировались остеоартроз различных локализаций в 1,4 раза (p <0,001), остеохондроз позвоночника в 1,5 раза (p<0,001), остеопороз в 10,4 раза (p<0,001).

Онкологические заболевания были зарегистрированы у 68 (6,0%) мужчин и 200 (8,8%) женщин, то есть частота онкопатологии у женщин была выше в 1,5 раза (p=0,003; критерий χ^2 Пирсона).

Таблица 10

Распространенность заболеваний костно-мышечной системы у мужчин и женщин

Показатель	**пол**		**Уровень Р**
	м (n=1140)	**ж (n=2267)**	
Подагра (М10)	226 (19,8%)	110 (4,9%) *	**<0,001**
Остеоартроз (М15-М19)	421 (36,9%)	1188 (52,4%) *	**<0,001**
Остеохондроз позвоночника (М42)	352 (30,9%)	1064 (46,9%) *	**<0,001**
Остеопороз (М80-82)	14 (1,2%)	284 (12,5%) *	**<0,001**
Грыжи дисков (М50–51)	338 (29,6%)	761 (33,6%) *	**0,021**

Примечание: *- p<0,05 (критерий χ^2 Пирсона)

Распространенность основных эндокринных заболеваний представлена в таблице 11.

Таблица 11

Распространенность основных эндокринных заболеваний у мужчин и женщин

Показатель	**пол**		**Уровень Р**
	м (n=1140)	**ж (n=2267)**	
СД 1 типа (Е10)	24 (2,1%)	62 (2,7%)	>0,05
СД 2 типа (Е11)	312 (27,4%)	690 (30,5%)	>0,05
Гипотиреоз (Е03)	29 (2,5%)	186 (8,2%)	**<0,001**
Тиреотоксикоз (Е05)	15 (1,3%)	60 (2,6%)	**0,012**

Примечание: *- p<0,05 (критерий χ^2 Пирсона)

По встречаемости СД1 и СД2 различий между группами мужчин и женщин не было. Заболевания щитовидной железы чаще отмечались у женщин, чем у мужчин: гипотиреоз в 3,3 (p<0,001), тиреотоксикоз в 2 (p=0,012) раза.

Распространенность МКБ была выше у мужчин в 1,75 раза (n=136 (11,9%) против n=155 (6,8%); p<0,001), а частота ХБП в целом (N18-19) была сравнима: 47 (4,1%) мужчин и 91 (4,0%) женщина.

Таким образом, в исследуемой группе пациентов многопрофильной поликлиники, которым проводилось обследование, включающее определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, отмечались гендерные различия по демографическим, антропометрическим, большинству лабораторных параметров, а также по встречаемости основных ХНИЗ. Анализ распространенности нарушений пуринового обмена и их взаимосвязей с лабораторными и клиническими характеристиками проводился отдельно в группах мужчин и женщин.

3.2. Распространенность классов урикемии в исследуемой когорте пациентов

В соответствии с выбранными границами классов урикемии мужчины и женщины были распределены на 5 подгрупп (рисунок 2).

Гипоурикемия (УМКС ≤120 мкмоль/л) была наименее распространенным вариантом (n=95; 2,8%) и встречалась в 10 раз (p<0,001; критерий χ^2 Пирсона) чаще у женщин: 91 участница (4%) против 4 участников (0,4%).

Низконормальный уровень (121 – 179 мкмоль/л) был определен у 317 (9,3%) человек, при этом частота низконормальных показателей у женщин составила 12,9% (n=293) и была в 6,1 раза (p<0,001; критерий χ^2 Пирсона) больше, чем у мужчин (n=24; 2,1%).

Оптимальный уровень (180 – 299 мкмоль/л) имел место у 1494 человек (43,9% обследованных), чаще в 1,8 раза фиксировался у женщин (n=1169; 51,6%) против 325 (28,5%) мужчин (p<0,001; критерий χ^2 Пирсона).

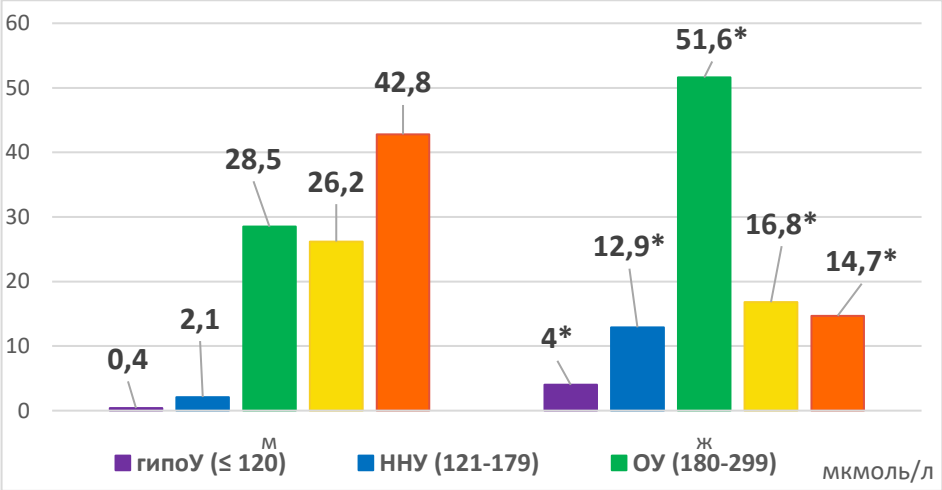


Рис. 2. Распространенность (%) различных классов УМКС у мужчин и женщин (* - p<0,001; критерий χ^2 Пирсона)

Высоконормальный уровень (300 – 359 мкмоль/л) был зарегистрирован у 680 человек (20% обследованных), а частота его преобладала у мужчин (n=299; 26,2%), она была в 1,6 раза (p<0,001; критерий χ^2 Пирсона) выше, чем у женщин (n=381; 16,8%).

Гиперурикемия (УМКС ≥360 мкмоль/л) была зарегистрирована в целом по группе у 821 человека (24,1%), при этом она преобладала у мужчин (n=488; 42,8%), а у женщин ее доля была в 2,9 раза (p<0,001; критерий χ^2 Пирсона) меньше (n=333; 14,6%).

3.3. Возрастные тренды распространенности классов уремии

Распространенность классов уремии в разные возрастные периоды по десятилетиям жизни у мужчин и женщин представлена на рисунках 3 и 4.

Мужчины во все десятилетия жизни характеризовались преобладанием гиперурикемии (УМКС ≥360 мкмоль/л) в диапазоне от 35,8% (70 – 79 лет) до 48,5% (40 – 49 лет), за исключением самой молодой подгруппы 18 – 29 лет, в которой было зарегистрировано 27,3% (9 из 33 мужчин) ее случаев без статистической значимости различий. Оптимальный УМКС регистрировался у 17 из 33 человек (51,5%) возраста 18 – 29 лет, а в остальные возрастные периоды имел место лишь у 22,9 – 30,8% также без статистической значимости различий.

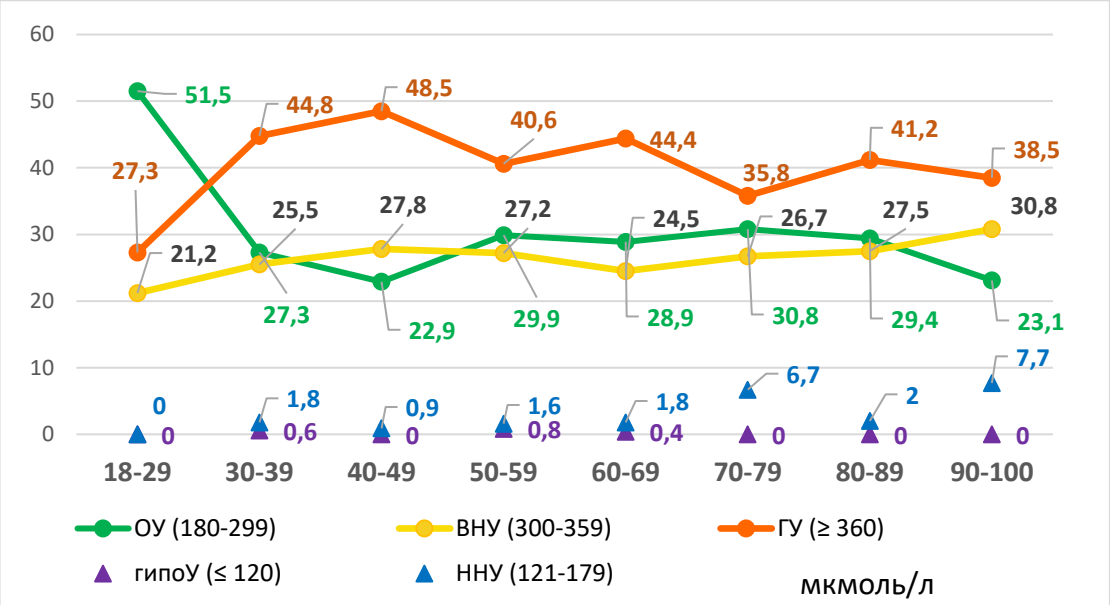


Рис. 3. Возрастные тренды распространенности классов уремии у мужчин ($p>0,05$; критерий χ^2 Пирсона)

ГипоУ у мужчин встречалась всего в 4 случаях (1 в периоде 30 – 39 лет, 2 в десятилетии 50 – 59 лет и 1 в диапазоне 60 – 69 лет), и скорее носила случайный характер. Доли мужчин с высоконормальным УМКС были примерно одинаковы (21,2% - 30,8%) во всех возрастных диапазонах, а с низконормальным уровнем – незначимо увеличивались от 0,9% в периоде 40 – 49 лет до 6,7% в десятилетии 60 – 69 лет, а также зарегистрирована у 1 из 13 долгожителей (90 – 100 лет).

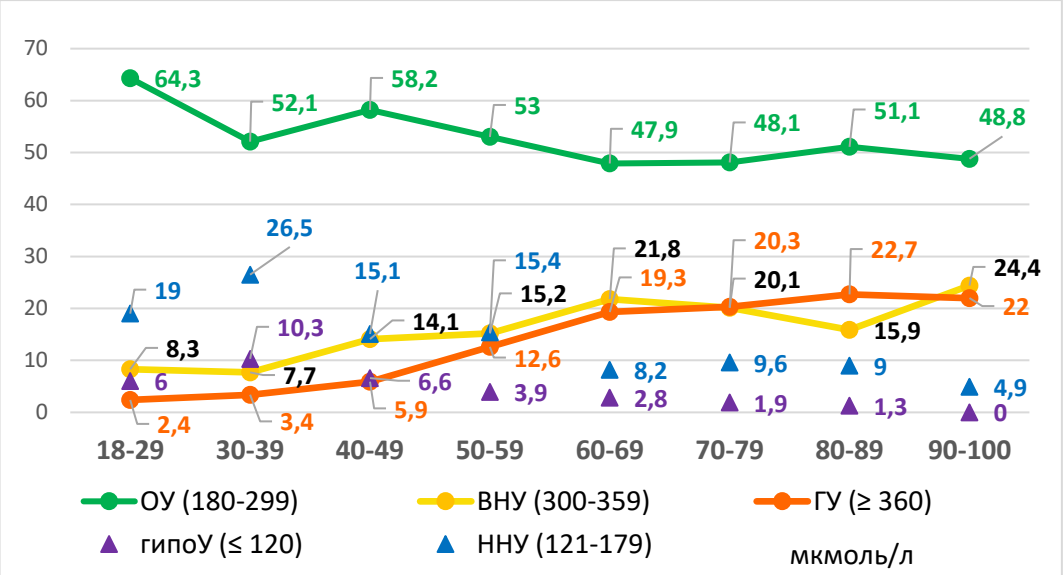


Рис. 4. Возрастные тренды распространенности классов уремии у женщин ($p<0,001$; критерий χ^2 Пирсона)

У женщин анализ частот пяти классов уремии в восьми возрастных подгруппах выявил статистически значимую общую ассоциацию по критерию χ^2 Пирсона ($p<0,001$). Апостериорные попарные сравнения показали статистическую значимость различий между встречаемостью гипоУ, которая чаще регистрировалась у пациенток подгруппы 18 – 29 лет (6%) относительно подгруппы 60 – 69 лет (2,8%) в 2,1 раза ($p<0,001$), 70 – 79 лет (1,9%) в 3,2 раза ($p<0,001$), 80 – 89 лет (1,3%) в ($p<0,001$), а среди 41 долгожительницы гипоУ не встречалась совсем ($p = 0,001$). В подгруппе 30 – 39 лет данный класс уремии был определен у 24 (10,3%) женщин, что было значимо чаще, чем у пациенток возраста 40 – 49 лет (6,6%) в 1,6 раза ($p = 0,015$), возраста 50 – 59 лет (3,9%) в 2,6 раза ($p<0,001$), возраста 60 – 69 лет (2,8%) в 3,7 раза ($p<0,001$), 70 – 79 лет (1,9%) в 5,4 раза ($p<0,001$), 80 – 89 лет (1,3%) в 7,9 раза ($p<0,001$). В возрасте 40 – 49 гипоУ встречалась у 6,6% человек, что было чаще, чем у женщин 60 – 69 лет (2,8%) в 2,4 раза ($p<0,001$), 70 – 79 лет (1,9%) в 3,5 раза ($p<0,001$), 80 – 89 лет (1,3%) в 5 раз ($p<0,001$). У пациенток 50 – 59 лет категория гипоУ значимо чаще отмечалась относительно возраста 60 – 69 лет в 1,4 раза ($p = 0,001$), 70 – 79 лет в 2 раза ($p = 0,010$), возраста 80 – 89 лет в 3 раза ($p = 0,021$). Различия между остальным подгруппами в попарных сравнениях не достигали статистической значимости. В целом у женщин преобладал оптимальный УМКС во

всех возрастных периодах от 47,9 до 64,3%. Тренд встречаемости ГУ у женщин характеризовался ее малыми частотами в периодах 18 – 29 (2,4%), 30 – 39 (3,4%) и 40 – 49 (5,9%) лет, увеличением частот, начиная с периода 50 – 59 лет до 12,6%, и выходом на «плато»: в 60 – 69 лет (19,3%), 70 – 79 (20,3%), 80 – 89 лет (22,3%), 90 – 100 лет (22%).

Таблица 12

Уровни мочевой кислоты в сыворотке крови (мкмоль/л) в зависимости от возраста у мужчин

Возраст (лет)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100	Уровень Р
n	33	165	227	254	277	120	51	13	**0,019**
№ гр	1	2	3	4	5	6	7	8	
Me	**297**	**342**	**356**	**330,5**	**345,0**	**337,0**	**349,0**	**329,0**	
Q25;	253,0	289,5	302,25	282,0	279,75	252,5	294,5	251,5	
Q75	369,0	421,75	435,0)	416,0	413,0	385,5	455,25	429,25	
P <0,05	-	-	3-6	-	-	6-3	-	-	

Критерий Краскела-Уоллиса; апостериорные попарные сравнения по критерию Данна

Сравнение УМКС в возрастных подгруппах у мужчин представлено в таблице 12, у женщин – в таблице 13. Медианы УМКС в подгруппах, сформированных по десятилетиям жизни, подтверждали тренды, представленные выше. Мужчины, несмотря на слабую статистическую значимость модели (p=0,019; критерий Краскела-Уоллиса), характеризовались сопоставимыми значениями, за исключением различий на +5,6% в сторону подгруппы возраста 40-49 лет по сравнению с 70 – 79 – летними, что скорее носит случайный характер и демонстрирует как раз отсутствие повышения УМКС в более старших возрастных подгруппах.

У женщин выявлено большое количество межгрупповых различий УМКС по возрастным десятилетиями (p<0,001; критерий Краскела-Уоллиса) с единой тенденцией повышения УМКС с увеличением возраста до 60-69 лет и сопоставимостью показателей между данной и более старшими подгруппами. В апостериорных попарных сравнениях по критерию Данна (p<0,01 для всех сравнений) отмечается сопоставимый УМКС между подгруппой 18-29 лет с подгруппами 30-39 и 40-49 лет и статистически значимый рост данного показателя на 15,7 - 31,4 – 27,2 – 28,3 –

39% в подгруппах 50-59 – 60-69 – 70-79 – 80-89 – 90-100 лет соответственно. Значимый скачок роста медианного УМКС отмечается на 9,5% между возрастными подгруппами 40-49 и 50-59 лет и на 13,6% между подгруппами 50-59 и 60-69 лет. Все возрастные подгруппы, начиная с возраста 60 лет, по УМКС сопоставимы между собой.

Таблица 13

Уровни мочевой кислоты в сыворотке крови (мкмоль/л) в зависимости от возраста у женщин

Возраст (лет)	18-29	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100	Уровень Р
n	84	234	304	389	564	418	233	41	
№ гр	1	2	3	4	5	6	7	8	
Me	**213,5**	**199,5**	**225,5**	**247**	**280,5**	**271,5**	**274**	**297**	
Q25;	182,0	159,0	185,5	193,5	222,5	216,0	228,0	224,75	
Q75	248,5	243,0	283,0	312,25	342,5	337,0	355,25	341,5	
P <0.01	1-4 1-5 1-6 1-7 1-8	2-3 2-4 2-5 2-6 2-7 2-8	3-2 3-4 3-5 3-6 3-7 3-8	4-1 4-2 4-3 4-5 4-6 4-7	5-1 5-2 5-3 5-4	6-1 6-2 6-3 6-4	7-1 7-2 7-3 7-4	8-1 8-2 8-3	**<0,001**

Критерий Краскела-Уоллиса; апостериорные попарные сравнения по критерию Данна (p<0,01)

Уточнение взаимосвязи УМКС с возрастом проведено с применением метода ранговой корреляции Спирмена, который у женщин выявил статистически значимую прямую корреляцию слабой силы между возрастом и УМКС (r=0,29; p<0,001), а у мужчин взаимосвязь возраста и УМКС отсутствовала (r=-0,04; p >0,05).

Проведена оценка ассоциативной и прогностической ценности возраста как предиктора класса урикемии в серии ROC-анализов (таблица 14).

По результатам ROC-анализа у мужчин получена статистически значимая прямая взаимосвязь возраста лишь с низконормальным УМКС (AUC = 0,646; p=0,018), при этом положительное направление связи не сопровождалось клинически интерпретируемой точкой отсечения (≥ 68 лет), что требует осторожности в трактовке, несмотря на формальную статистическую значимость. Для остальных четырех классов урикемии ассоциативная значимость возраста не была подтверждена.

Таблица 14

Результаты ROC-анализа взаимосвязи пяти классов урикемии с возрастом

Класс урикемии	AUC	95% ДИ для AUC	Порог (лет)	Чувствительность в точке порога (%)	Специфичность в точке порога (%)	Взаимосвязь
мужчины						
гипоУ p>0,05	0,517	0,252 - 0,783	≤ 64,0	100%	27,3%	обратная
ННУ p <0,05	0,646	0,525 - 0,767	≥ 68,0	50%	79,4%	прямая
ОУ p>0,05	0,504	0,466 - 0,542	≥ 56,0	52,9%	51,2%	прямая
ВНУ p>0,05	0,502	0,464 - 0,540	≥ 36,0	91%	11,2%	прямая
ГУ p>0,05	0,518	0,484 - 0,551	≤ 56,0	54,5%	50%	обратная
женщины						
гипоУ p< 0,001	0,680	0,625 - 0,735	≤ 54,0	65,9%	66,0%	обратная
ННУ p< 0,001	0,625	0,589 - 0,661	≤ 57,0	59,9%	62,2%	обратная
ОУ p< 0,001	0,551	0,527 - 0,575	≤ 59,0	47,9%	61,4%	обратная
ВНУ p< 0,001	0,572	0,543 - 0,602	≥ 58,0	71,7%	43,2%	прямая
ГУ p< 0,001	0,657	0,628 - 0,686	≥ 60,0	77,1%	48,3%	прямая

Примечание: для классов урикемии с обратной связью программой выполнено автоинвертирование направления ROC-кривой, то есть увеличение значения возраста ассоциировано со снижением вероятности данного класса урикемии. AUC интерпретировали с учетом направления связи.

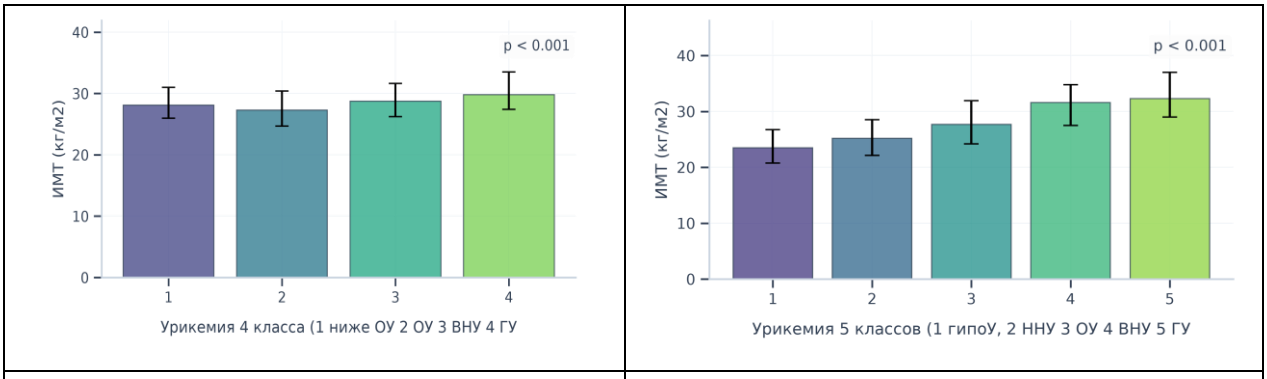
У женщин для всех пяти классов урикемии площадь под кривой статистически значимо (p <0,001) отличалась от 0,5, что подтверждает наличие ассоциации возраста с УМКС. Оптимальные пороги отсечения были логичны и клинически интерпретируемы: классы гипоурикемии, низконормального и оптимального УМКС имели обратную взаимосвязь с возрастом, прогностические пороги которого были определены для гипоУ ≤ 54; ННУ ≤ 57; ОУ ≤ 59 лет, а классы повышенных концентраций МК демонстрировали прямую взаимосвязь с точками отсечения для ВНУ ≥ 58, для ГУ ≥ 60,0 лет, что практически подтверждает полученные возрастные тренды распространенности классов урикемии.

Для последующего анализа метаболических характеристик, почечной дисфункции и структуры сопутствующих ХНИЗ при разных уровнях уремии у мужчин в связи с малочисленностью группы гипоурикемии и низконормального УМКС были объединены в группу «ниже оптимального уровня» (ниже ОУ). Сравнение нескольких независимых групп (4 у мужчин и 5 у женщин), соответствующих разным классам уремии, проводили с применением критерия Краскела-Уоллиса, при наличии различий для апостериорных попарных сравнений применялся критерий Данна с поправкой Холма.

3.4. Метаболический профиль при разных уровнях мочевой кислоты в крови

Оценка метаболического благополучия в зависимости от УМКС проведена при сравнении ИМТ, рутинных лабораторных тестов, расчетных показателей (индекса атерогенности - ИА, метаболического индекса - МИ) и частот гипергликемии натощак (ГГН), гипертриглицеридемии (гиперТГ), низкого уровня ЛПВП (гипоЛПВП), атерогенного липидного профиля (АЛП, если ИА ≥ 3), инсулинорезистентности по МИ (ИРми, если МИ ≥ 7).

Сравнение ИМТ при разных классах уремии продемонстрировано на рисунке 5.



А. Мужчины: p<0,05 в попарных сравнениях: (1-4; 2-3,4; 3-4)	В. Женщины: p<0,01 в попарных сравнениях: (1-3,4,5; 2-3,4,5; 3-4,5)

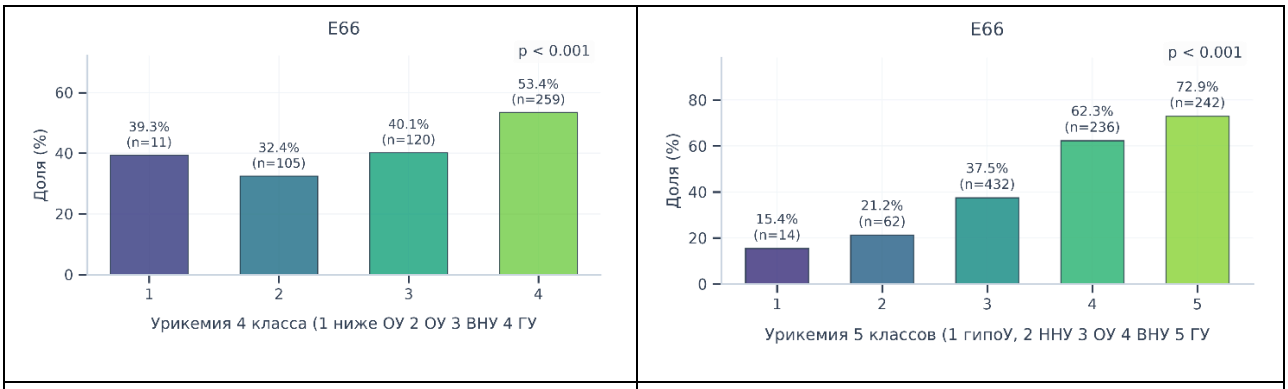
Рис. 5. ИМТ в разных классах уремии у мужчин (А) и женщин (В). Критерий Краскела-Уоллиса и апостериорные попарные сравнения по критерию Данна

Сравнение ИМТ у мужчин в 4 классах уремии выявило общие статистически значимые межгрупповые различия (p<0,001). Попарные сравнения продемонстрировали повышение ИМТ в группе ГУ на 5,7% по сравнению с группой нижеОУ

(p<0,05) и на 9,1% и 3,8% относительно групп ОУ и ВНУ соответственно (p<0,01 для обоих сравнений). Клинического значения данные различия не имели, во всех группах присутствовали пациенты как с ожирением, так и с нормальной и избыточной массой тела.

Сравнение ИМТ у женщин с разными классами уремии выявило статистически значимые межгрупповые различия с общей значимостью между всеми 5 группами (p<0,001). Попарные сравнения продемонстрировали, что ИМТ в группе ОУ был выше на 2,9% и 9,8%, чем в группах гипоУ и ННУ (p <0,01 для обоих сравнений). Значения ИМТ в группах ВНУ (31,60 [27,50; 34,81]) были больше соответственно на 34,5%, 25,3% и 14,1%, чем в группах гипоУ, ННУ и ОУ (p <0,01 для всех сравнений). В группе ГУ показатель ИМТ был выше соответственно на 37,5%, 28,2% и 16,6% по сравнению с группами гипоУ, ННУ и ОУ (p <0,01 для всех сравнений). Но между собой группы женщин с ВНУ и ГУ были сопоставимы по ИМТ. Аналогично и между группами гипоУ и ННУ статистически значимых различий у женщин не выявлено.

Частота встречаемости ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м2) в разных классах уремии у мужчин и женщин продемонстрированы на рисунке 6.



А. Мужчины: p<0,05 в попарных сравнениях: (2-4;3-4)	В. Женщины: p<0,01 в попарных сравнениях: (1-3,4,5; 2-3,4,5; 3-4,5; 4-5)

Рис. 6. Распространенность ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м2) в разных классах уремии (критерий χ^2 Пирсона, апостериорные попарные сравнения – критерий χ^2 с поправкой Холма)

Наличие ожирения у мужчин с ГУ регистрировалось чаще, чем в группах ОУ в 1,6 раза (p<0,001) и ВНУ в 1,3 раза (p=0,002).

Частота встречаемости ожирения у женщин различалась между большинством классов урикемии, за исключением гипоУ и ННУ. Самая высокая распространенность ожирения у женщин отмечалась в группе ГУ, превышая в 4,7 раза группу гипоУ (p<0,01), в 3,4 раза пациенток с нижеОУ (p<0,01), в 1,9 раза – с ОУ (p<0,01), в 1,2 раза – с ВНУ (p<0,01). Попарные сравнения демонстрируют преобладание ожирения в группах ОУ – гипоУ в 2,4 раза (p<0,01), ВНУ - гипоУ в 4,0 раза (p<0,01), ОУ - нижеОУ в 1,8 раза (p<0,01), ВНУ – нижеОУ в 2,9 раза (p<0,01), ВНУ - ОУ в 1,7 раза (p<0,01).

Основные метаболические количественные характеристики в группах, соответствующих классам урикемии, у мужчин представлены в таблице 15, у женщин в таблице 17.

Таблица 15

Метаболические характеристики при разных классах урикемии у мужчин

Показатель	**Урикемия 4 класса 1 – «ниже ОУ»; 2 – ОУ; 3 – ВНУ; 4 - ГУ**				**P (критерий Краскела-Уоллиса)** ***/* p<0.05 при попарных сравнениях***
	1 (n=28)	**2 (n=325)**	**3 (n=299)**	**4 (n=488)**	
Глюкоза (ммоль/л)	6,15 [5,25; 8,60]	5,50 [5,10; 6,60]	5,80 [5,40; 6,50]	5,80 [5,40; 6,67]	**0,001** */* 1-2;2-3,4*
Холестерин (ммоль/л)	5,4 [4,9; 6,3]	5,0 [4,5; 5,8]	5,1 [4,3; 6,0]	5,6 [4,6; 6,3]	< **0,001** */* 2-4;3-4*
Триглицериды (ммоль/л	1,5 [0,9; 1,7]	1,5 [1,0; 1,8]	1,6 [1,1; 2,0]	1,9 [1,4; 2,5]	< **0,001** */* 1-4;2-3,4;3-4*
ЛПНП (ммоль/л)	3,2 [2,7; 3,6]	2,9 [2,5; 3,5]	3,0 [2,3; 3,6]	3,1 [2,5; 3,7]	>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,1; 1,5]	1,2 [1,1; 1,3]	1,2 [1,0; 1,3]	1,1 [0,9; 1,2]	< **0,001** */* 1-4;2-4;3-4*
ИА	3,2 [2,7; 4,2]	3,3 [2,7; 4,1]	3,4 [2,6; 4,4]	4,1 [3,1; 4,9]	< **0,001** */* 1-4;2-4;3-4*
МИ 1-4	7,5 [4,0; 13,2]	6,9 [4,8; 10,6]	8,37 [5,3; 12,2]	10,8 [7,6; 15,6]	< **0,001** */* 1-4;2-3;2-4;3-4*

Примечание: Критерий Краскела-Уоллиса и апостериорные попарные сравнения по критерию Данна

Сравнительный анализ межгрупповых различий метаболических показателей у мужчин с разными классами уремии выявил статистически значимые различия по 6 из 7 показателей ($p<0,001$).

Медиана гликемии натощак в группе «нижеОУ» была больше, чем в группе ОУ на 10,6% ($p<0,05$), а в группе ОУ меньше, чем в группах ВНУ на 5,4% и ГУ на 5,4% ($p<0,05$ для обоих сравнений).

Общий холестерин в группах ОУ и ВНУ был ниже, чем в группе ГУ на 12% и 9% соответственно ($p<0,05$), между остальными парами групп различий не выявлено.

Концентрация триглицеридов в группе ГУ была выше, чем в группах нижеОУ и ОУ на 26,7%, ВНУ – на 18,8% ($p<0,05$ для всех трех сравнений), в группе ВНУ – выше на 6,7%, чем ОУ ($p<0,05$). Между остальными парами групп статистически значимых различий не выявлено.

По уровню ЛПНП группы мужчин с разным УМКС не различались.

Значения ЛПВП в группе ГУ были самые низкие и отличались от всех трех групп на 15,3%, 9,1% и 9,1% (от первой до третьей группы соответственно) ($p<0,05$ для всех сравнений). Между собой группы ниже ОУ, ОУ и ВНУ по данному показателю не различались.

ИА у мужчин группы ГУ был выше, чем в группах ниже ОУ, ОУ, ВНУ на 28,1%, 24,2% и 20,6% соответственно ($p<0,05$ для всех сравнений), а между собой эти группы не отличались.

Самые высокие значения МИ у мужчин были в группе ГУ и различались с группами ВНУ, ОУ, ниже ОУ ($p <0,05$ для всех сравнений) на 29,0%, 56,5% и 44% соответственно. Также различались между собой группы ОУ и ВНУ (+ 21,3%, $p<0,05$).

Частота встречаемости основных метаболических нарушений в разных классах уремии у мужчин представлена в таблице 16. Распространенность гипергликемии натощак у мужчин с ГУ в 1,7 и 2,6 раза выше по сравнению с группами ВНУ и ОУ соответственно ($p<0,05$). ГиперТГ у мужчин с ГУ регистрировалась чаще в

1,3 раза, 2,2 раза и 2,1 раза по сравнению с группами ВНУ, ОУ, нижеОУ соответственно (p<0,05 для всех пар сравнения). Разница между ВНУ и ОУ – в 1,7 раза (p<0,05).

Таблица 16

Частота метаболических нарушений в разных классах урикемии у мужчин

Показатель	**Урикемия 4 класса (1- нижеОУ; 2- ОУ; 3-ВНУ; 4 - ГУ)**				P (критерий Краскела-Уоллиса) /* p <0,05 при попарных сравнениях
	1 (n=28)	**2 (n=325)**	**3 (n=299)**	**4 (n=488)**	
ГГН без СД	3 (10,7%)	22 (6,8%)	32 (10,7%)	87 (17,8%)	**<0,001** */* 2-4;3-4*
ГиперТГ	8 (28,6%)	92 (28,3%)	141 (47,2%)	297 (60,9%)	**<0,001** */* 1-4;2-3,4;3-4*
ГипоЛПВП	3 (10,7%)	59 (18,2%)	64 (21,4%)	133 (27,3%)	**0,007** */* 2-4*
АЛП (>3)	15 (53,6%)	187 (57,5%)	180 (60,2%)	369 (75,6%)	**<0,001** */* 2-4;3-4*
ИРми (>7)	14 (50,0%)	157 (48,3%)	176 (58,9%)	378 (77,5%)	**<0,001** */* 1-4;2-3,4;3-4*

Апостериорные попарные сравнения - критерий χ^2/Фишера с поправкой Холма

Статистически значимое различие в снижении ЛПВП определялось между группами ГУ и ОУ – в 1,5 раза (p<0,05). АЛП (>3) встречался чаще у мужчин с ГУ в 1,2 раза по сравнению с ВНУ (p <0,05) и в 1,3 раза – с ОУ (p <0,05). ИРми (>7) в группе ГУ регистрировался больше в 1,3, 1,6 и 1,5 раза относительно групп ВНУ, ОУ, нижеОУ (p<0,05 для всех групп сравнения), а также при ВНУ по сравнению с ОУ в 1,2 раза (p<0,05).

Основные метаболические количественные характеристики в группах, соответствующих классам урикемии, у женщин представлены в таблице 17. Межгрупповые различия метаболических показателей у женщин с разными классами урикемии выявлены по всем 7 показателям (p<0,001).

Медиана показателя гликемии натощак в группе ОУ была выше на 12,2 и 7,8%, чем в группах гипоУ, ННУ (p<0,01) соответственно, в группе ВНУ выше на 20,4%, 15,6%, 7,2%, чем в группах гипоУ, ННУ, ОУ (p<0,01) соответственно, в группе ГУ выше на 26,5%, 21,6%, 12,7%, чем в группе гипоУ, ННУ, ОУ (p <0,01)

соответственно. Между группами гипоУ и ННУ, а также между группами ВНУ и ГУ значимых различий не выявлено.

Таблица 17

Метаболические характеристики при разных классах уремии у женщин

Показатель	**Уремия 5 классов 1 – гипоУ; 2 – ННУ; 3 – ОУ; 4 - ВНУ; 5 - ГУ**					**Р (критерий Краскела-Уоллиса) /* p<0.05 при попарных сравнениях**
	1 (n=91)	**2 (n=293)**	**3 (n=1169)**	**4 (n=381)**	**5 (n=333)**	
Глюкоза (ммоль/л)	4,9 [4,5; 5,4]	5,1 [4,7; 5,7]	5,5 [4,9; 6,1]	5,9 [5,3; 7,1]	6,2 [5,4; 7,4]	**<0,001** */*1-3,4,5; 2-3,4,5; 3-1,2,4,5 4-1,2,3*
Холестерин (ммоль/л)	4,9 [4,3; 6,0]	5,2 [4,7; 6,0]	5,2 [4,6; 6,2]	5,4 [4,8; 6,4]	5,7 [4,8; 6,4]	**<0,001** */* 1-4,5; 3-5*
Триглицериды (ммоль/л)	1,1 [0,7; 1,7]	1,1 [0,8; 1,6]	1,4 [0,9; 1,8]	1,6 [1,2; 2,2]	1,8 [1,3; 2,6]	**<0,001** */* 1-4,5; 2-3,4,5; 3-4,5*
ЛПНП (ммоль/л)	2,8 [2,1; 3,6]	2,7 [2,1; 3,4]	2,8 [2,2; 3,4]	2,9 [2,5; 3,6]	3,2 [2,4; 3,9]	**<0,001** */* 1-5; 2-4,5; 3-4,5*
ЛПВП (ммоль/л)	1,4 [1,2; 1,7]	1,4 [1,3; 1,6]	1,5 [1,3; 1,8]	1,4 [1,2; 1,7]	1,3 [1,1; 1,6]	**<0,001** */* 1-5; 2-5; 3-4,5; 4-5*
ИА	2,5 [1,8; 3,4]	2,7 [1,9; 3,6]	2,6 [1,8; 3,5]	2,9 [2,2; 3,]	3,1 [2,3; 4,4]	**<0,001** */* 1-5; 2-5; 3-4,5 4-5*
МИ	4,3 [2,2; 6,9]	3,9 [2,7; 6,6]	4,9 [3,0; 8,2]	7,1 [4,5; 11,9]	8,9 [5,0; 15,8]	**<0,001** */* 1-4,5; 2-3,4,5; 3-2,4,5*

Апостериорные попарные сравнения по критерию Данна (p <0,05)

Медианное значение уровня общего холестерина в группе ВНУ было выше на 10,2%, чем в группе гипоУ (p=0,025), в группе ГУ выше на 16,3%, 9,6% и 9,6%, чем в группе гипоУ (p=0,007), ННУ (p=0,016), ОУ (p=0,016) соответственно. Между остальными парами групп значимых различий не выявлено. Концентрация триглицеридов по медиане в группе ГУ была выше на 63,6%, 63,6% и 28,5%, чем в группе гипоУ, ННУ, ОУ (p<0,001), в группе ВНУ – выше на 45,4%, 45,4% и 14,3%, чем в группах гипоУ, ННУ, ОУ (p<0,001) соответственно, в группе ОУ выше на 27,2%, чем в группе ННУ (p<0,001). Между остальными парами групп статистически значимых различий не выявлено. Уровень ЛПНП в группе ГУ был выше, чем в группе гипоУ на 14,2% (p=0,015), ННУ и ОУ на 18,5% и 14,2% (p<0,01), в группе ВНУ - выше, чем в группе ННУ на 7,4% (p<0,001) и ОУ на 10,3% (p=0,005). Между остальными парами групп различий не обнаружено. Значения ЛПВП в группах гипоУ и ННУ были выше, чем в группе ГУ на 7,6% (p<0,001 по группам сравнения), в группе ОУ - выше, чем в группах ГУ на 15,4% (p=0,026), ВНУ на 7,1% (p=0,013). Между остальными парами групп статистически значимых различий по уровню ЛПВП не было.

По ИА при наличии общих различий (p<0,001) у женщин его значения в группе ГУ были выше, чем в группе гипоУ, ННУ, ОУ на 24%,14,8% и 19,2% (p< 0,01 для каждого из трех сравнений), ВНУ на 6,9% (p=0,043), в группе ВНУ выше, чем в группе ОУ на 11,5% (p=0,003). Между остальными парами групп статистически значимых различий ИА не выявлено.

Значения МИ тоже имели общие различия (p<0,001). Данный расчетный показатель в группе ГУ был выше, чем в группе гипоУ, ННУ, ОУ на 106,9%, 128,2% и 81,6% соответственно (p<0,01 для каждого из трех сравнений), ВНУ на 25,3% (p=0,024); в группе ВНУ - выше, чем в группе гипоУ, ННУ, ОУ на 65,1%, 82,0% и 44,9% соответственно (p<0,01 для каждого из трех сравнений); в группе ОУ - выше, чем в группе ННУ на 25,6% (p=0,003). Между группами гипоУ и ННУ различий не выявлено, как и между группами гипоУ и ОУ.

Частота основных метаболических нарушений в разных классах уремии у женщин представлена в таблице 18.

Таблица 18

Частота метаболических нарушений в разных классах уремии у женщин

Показатель	**Уремия 5 классов 1 – гипоУ; 2 – ННУ; 3 – ОУ; 4 - ВНУ; 5 - ГУ**					Р (критерий Краскела-Уоллиса) /* p<0,05 при попарных сравнениях
	1 (n=91)	**2 (n=293)**	**3 (n=1169)**	**4 (n=381)**	**5 (n=333)**	
ГГН без СД	2 (2,2%)	16 (5,5%)	69 (5,9%)	31 (8,1%)	40 (12,0%)	**<0,001** */* 2-5;3-5*
ГиперТГ	24 (26,4%)	63 (21,5%)	348 (29,8%)	179 (47,0%)	175 (52,6%)	**<0,001** */* 1-4,5;2-3,4,5;3-4,5*
ГипоЛПВП	17 (18,7%)	43 (14,7%)	224 (19,2%)	88 (23,1%)	127 (38,1%)	**<0,001** */* 1-5;2-4,5;3-5;4-5*
АЛП (>3)	31 (34,1%)	112 (38,2%)	441 (37,7%)	177 (46,5%)	177 (53,2%)	**<0,001** */* 1-5; 2-5;3-4,5*
ИРми (>7)	22 (24,2%)	67 (22,9%)	373 (31,9%)	194 (50,9%)	202 (60,7%)	**<0,001** */* 1-4,5;2-3,4,5; 3-4,5;4-5*

Апостериорные попарные сравнения - критерий χ^2/Фишера с поправкой Холма

ГГН у женщин встречалась в группе ГУ чаще в 2,2 раза и 2,0 раза по сравнению с ННУ и ОУ (p<0,001 для каждой группы сравнения). ГиперТГ в группе ГУ была более распространена по сравнению с гипоУ в 1,9 раза, ННУ в 2,4 раза, ОУ в 1,8 раза, ВНУ в 1,1 раза (p<0,001 для каждого из сравнений), в группе ВНУ по сравнению с гипоУ в 1,7 раза, ННУ в 2,2 раза (p<0,001 для каждого из сравнений). Снижение ЛПВП регистрировалось у женщин чаще при ГУ в сравнении с гипоУ в 2,0 раза, ННУ – 2,6 раза, ОУ – в 1,9 раза, ВНУ – в 1,6 раза (p<0,001 для каждого из сравнений), при ВНУ – в 1,6 раза (p<0,001). АЛП (>3) встречался чаще у женщин с ГУ по сравнению с ВНУ, ННУ, гипоУ в 1,1 раза, в 1,4 раза, 1,6 раза соответственно (p<0,001 для каждого из сравнений), при ВНУ в 1,2 раза по сравнению с ОУ (p<0,001). ИРми (>7) выявлялась у женщин в группе ГУ больше по сравнению с гипоУ в 2,5 раза (p<0,001), ННУ 2,7 раза (p<0,001), ОУ в 1,9 раза (p<0,001), ВНУ в 1,2 раза (p<0,001), в группе ВНУ – в 2,1 раза, 2,2 и 1,6 раза (p<0,001 для каждого из пар сравнений).

Таким образом, метаболический профиль женщин с гипоурикемией и низконормальным УМКС, у мужчин с низконормальным и оптимальным УМКС не различался ни по одному из параметров и характеризовался наименьшими частотами ГГН, гипоЛПВП. При гиперурикемии определялась максимальная распространенность всех метаболических нарушений как у мужчин, так и у женщин. У мужчин статистически значимые различия между ВНУ и ГУ отсутствовали по одному параметру (снижение ХС ЛПВП), остальные отклонения (ГГН, гипертриглицеридемия, АЛП, ИРми) чаще встречались при ГУ. У женщин этих классов УМКС значимые различия отсутствовали по частоте выявления ГГН, гипертриглицеридемии и АЛП, а частота гипоЛПВП и ИРми при ГУ была выше. В целом, максимально неблагоприятный метаболический профиль имели мужчины с ГУ и женщины с ГУ и ВНУ. Оценка метаболического профиля пациентов с гипоУ требует осторожности в связи с малочисленностью групп, особенно у мужчин.

3.5. Почечная дисфункция в зависимости от уровня мочевой кислоты

Оценка почечной функции проведена по концентрации уровня креатинина, расчетной СКФ и частоте распространенности МКБ и ХБП. Результаты количественных параметров функции почек у мужчин представлены в таблице 19.

Таблица 19

Показатели функции почек в разных классах урикемии у мужчин

Показатель	**Урикемия 4 класса** **1 – «ниже ОУ»; 2 – ОУ; 3 – ВНУ; 4 - ГУ**				**P (критерий Краскела-Уоллиса)** ***/* p<0.05 при попарных сравнениях***
	1 **(n=28)**	**2** **(n=325)**	**3** **(n=299)**	**4** **(n=488)**	
Креатинин (мкмоль/л)	89,5 [81,5; 98,5]	91,0 [83,0; 99,0]	95,0 [85,6; 101,0]	100,0 [90,0; 109,0]	< **0,001** *1-4;* *2-3*
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	80,0 [74,8; 86,2]	82,3 [72,4; 93,00	79,9 [68,3; 90,7]	75,1 [63,1; 85,4]	< **0,001** *2-4* *3-4*

Примечание: * - апостериорные попарные сравнения по критерию Данна (p<0.05)

У мужчин группы «ниже ОУ» медиана уровня креатинина была на 11,7% ниже, чем в группе ГУ (p<0,05), а группы ОУ – на 4,4% ниже, чем в группе ВНУ

(p<0,05). Расчетная СКФ по медиане в группе ГУ была наименьшей: на 6,4% относительно группы ВНУ и на 9,6% относительно группы ОУ (p <0,05 для обоих сравнений).

Таблица 20

Распространенность мочекаменной болезни и ХБП в разных классах урикемии у мужчин

Показатель	**Уремия 4 класса 1 - нижеОУ; 2- ОУ; 3- ВНУ; 4 - ГУ**				**Р (критерий χ^2 Пирсона)**
	1 (n=28)	**2 (n=325)**	**3 (n=299)**	**4 (n=488)**	
ХБП (N18-19)	1 (3,6%)	9 (2,8%)	17 (5,7%)	20 (4,1%)	p>0,05
МКБ (N20-21)	3 (10,7%)	37 (11,4%)	35 (11,7%)	61 (12,5%)	p>0,05

Примечание: * - статистически значимые различия по критерию χ^2 Пирсона (p<0.05)

Частоты встречаемости МКБ и ХБП у мужчин (таблица 20) не различались в зависимости от класса урикемии.

Результаты количественных параметров функции почек у женщин представлены в таблице 21.

Таблица 21

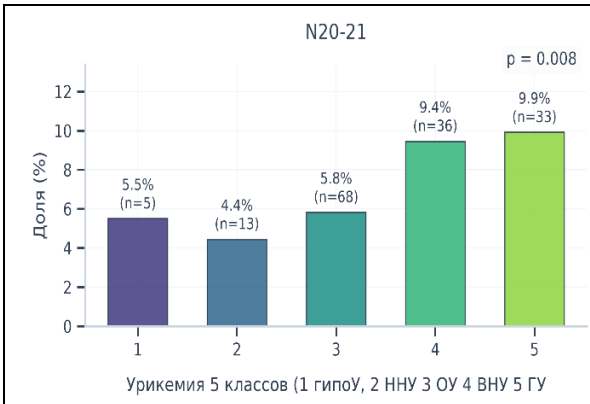
Показатели функции почек в разных классах урикемии у женщин

Показатель	**Уремия 5 классов 1 – гипоУ; 2 – ННУ; 3 – ОУ; 4 - ВНУ; 5 - ГУ**					**Р (критерий Краскела-Уоллиса)** */* p <0,05 при попарных сравнениях*
	1 (n=91)	**2 (n=293)**	**3 (n=1169)**	**4 (n=381)**	**5 (n=333)**	
Креатинин (мкмоль/л)	76,0 [68,0; 81,0]	77,0 [70,9; 85,0]	80,0 [73,0; 89,0]	84,0 [76,0; 94,0]	92,1 [81,0; 107,0]	**<0,001** */* 1-3,4,5; 2-3,4,5; 3-4,5; 4-5*
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	81,1 [70,6; 92,0]	75,7 [66,4; 87,4]	70,6 [59,7; 80,5]	64,3 [53,2; 74,8]	54,8 [44,1; 67,2]	**<0,001** */* 1-3,4,5; 2-3,4,5; 3-4,5; 4-5*

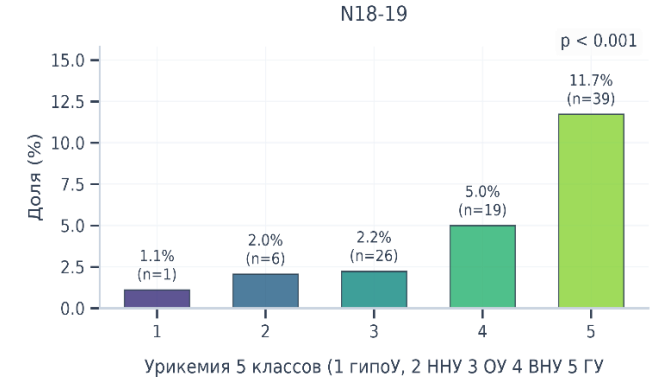
Апостериорные попарные сравнения по критерию Данна (p<0,05)

У женщин было больше межгрупповых различий по показателям креатинина и СКФ. Медиана уровня креатинина крови в группе ГУ превышала данный показатель у пациенток с гипоУ на 21,2%, ННУ – на 19,6%, ОУ – на 15,1%, ВНУ – 9,6% ($p<0,05$ для всех пар сравнений), в группе ВНУ аналогично – гипоУ на 10,5%, ННУ – 9,1%, ОУ – на 5% ($p<0,05$ для всех пар сравнений), в группе ОУ – соответственно гипоУ - на 5,2%, ННУ – на 3,9% ($p<0,05$ для всех пар сравнений).

Расчетная СКФ была ниже у пациенток с ГУ по сравнению с гипоУ на 32,4%, ННУ – на 27,6%, ОУ – 22,3%, ВНУ – 14,7% ($p<0,05$ для всех пар сравнений), у женщин с ВНУ – аналогично по сравнению с гипоУ – на 20,7%, ННУ – 15,1%, ОУ – на 8,9% ($p<0,05$ для всех пар сравнений), разница между ОУ и ННУ составила -6,7% ($p<0,05$).



А. МКБ



В. ХБП (апостериорные попарные сравнения - критерий χ^2/Фишера с поправкой Холма; 1-5; 2-5; 3-4,5; 4-5)

Рис. 7. Распространенность МКБ и ХБП в разных классах урикемии у женщин (критерий χ^2 Пирсона).

Распространенность в разных классах урикемии у женщин МКБ и ХБП, зарегистрированной в медицинской документации, отражены на рисунке 7. Наличие конкрементов в мочевыводящих путях было сопоставимо между группами гипоУ, ННУ и ОУ (5,5 – 4,4 – 5,8% соответственно), а также между группами ВНУ и ГУ (9,4 – 9,9%), но без статистической значимости различий в апостериорных попарных сравнениях.

Встречаемость любой стадии ХБП, зарегистрированной в медицинской документации (N18 – N19), статистически значимо различалась между группами с разным УМКС ($p<0,001$). У женщин с ГУ нарушение функции почек регистрировалось

чаще, чем у пациенток с гипоУ в 10,6 (p=0,029), ННУ в 5,9 (p<0,001), ОУ в 5,3 (p<0,001) и ВНУ в 2,3 (p=0,008) раза. Также у женщин в группе ВНУ данная патология встречалась чаще в 2,3 раза (p=0,032) относительно группы ОУ.

Таким образом, гиперурикемия и высоконормальный УМКС взаимосвязаны с повышением уровня креатинина и снижением расчетной СКФ как у мужчин, так и у женщин. Также у женщин имеется сопряженность ГУ и ВНУ с наличием ХБП.

3.6. Ассоциации разных уровней мочевой кислоты и хронических неинфекционных заболеваний

Проведен анализ частоты встречаемости разных классов УМКС при основных хронических неинфекционных заболеваниях.

Распространенность разных классов урикемии у пациентов с ХОБЛ и бронхиальной астмой не отличалась от пациентов без хронических заболеваний органов дыхания и у мужчин, и у женщин.

Распространенность разных классов урикемии при хронических неинфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы у мужчин и женщин представлена в таблицах 22 и 23 соответственно.

У мужчин с АГ частота ГУ была выше в 2,2 раза (p<0,001) относительно пациентов без таковой, а доля пациентов с ВНУ и ОУ была ниже в 1,4 раза и 1,6 раза (p<0,001) соответственно. При других хронических неинфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы различий не выявлено.

Оценка связи хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы с вероятностью наличия ГУ у мужчин проведена методом многофакторной логистической регрессии, результаты которой представлены на рисунке 8. Статистически значимая связь с ГУ выявлена только для наличия АГ (I10-15) (ОШ = 3,39; 95% ДИ: 2,427 – 4,735; p<0,001), сохранявшаяся после корректировки по возрасту и ИМТ (ОШ=3,62; 95%ДИ: 2,49 - 5,29; p<0,001). Для ХИБС (I25), стенокардии (I20) и ХСН (I50) взаимосвязи в исследуемой выборке пациентов, обследованных на УМКС, не выявлено.

Таблица 22

Распространенность классов уремии при хронических неинфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы у мужчин

	АГ (I10-15)		ХИБС (I25)		Стенокардия(I20)		ХСН (I50)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	889	251	188	952	203	937	41	1099
нижеОУ n (%)	19 (2,1)	9 (3,6)	6 (3,2)	22 (2,3)	7 (3,4)	21 (2,2)	0 (0,0)	28 (2,5)
ОУ n (%)	222 (25,0)	103 (41,0)	41 (21,8)	284 (29,8)	46 (22,7)	279 (29,8)	10 (24,4)	315 (28,7)
ВНУ n (%)	216 (24,3)	83 (33,1)	52 (27,7)	247 (25,9)	57 (28,1)	242 (25,8)	8 (19,5)	291 (26,5)
ГУ n (%)	432 (48,6)	56 (22,3)	89 (47,3)	399 (41,9)	93 (45,8)	395 (42,2)	23 (56,1)	465 (42,3)
*p	**<0,001**		> 0,05		> 0,05		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

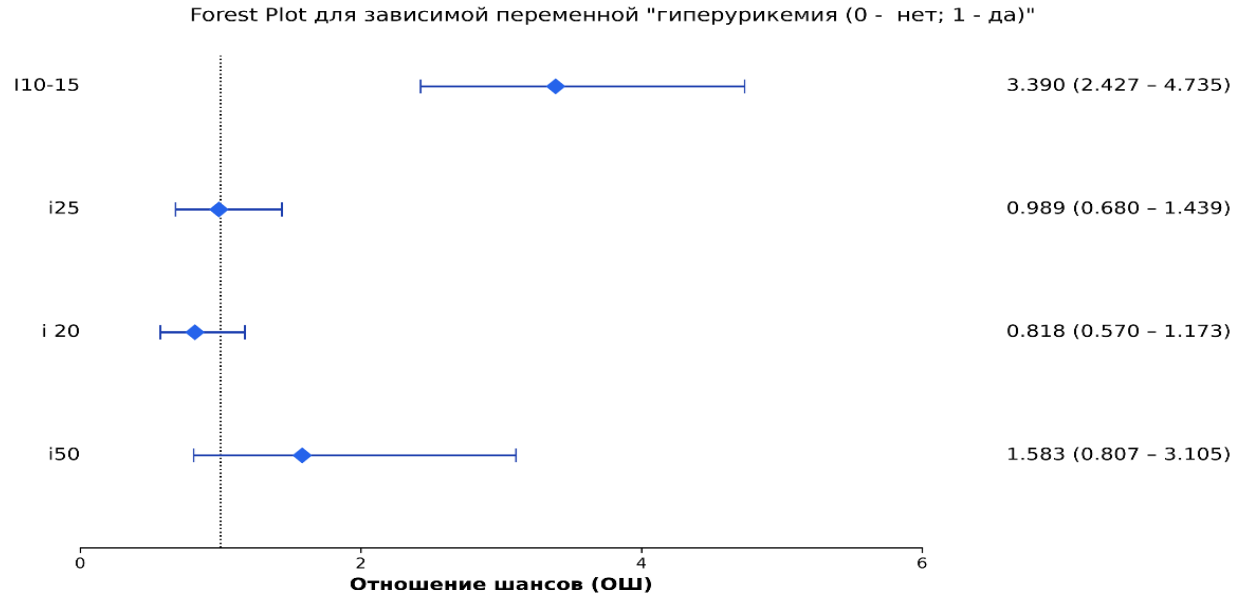


Рис. 8. Ассоциация хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы с гиперурикемией у мужчин: результаты бинарной логистической регрессии

У женщин с АГ чаще встречались классы повышенного УМКС: ГУ в 7,5 раз, а ВНУ в 2,1 раза (p<0,001), чем у пациенток без гипертензии. Аналогично при ХИБС (i25) и стенокардии (i20) распространенность ГУ была выше в 1,8 и 1,7 раза (p <0,001) соответственно, а ВНУ в 1,4 раза (p<0,001) при обоих заболеваниях по сравнению с их отсутствием. Классы с пониженным уровнем МК, наоборот, при ССЗ встречались реже: гипоУ в 2,5 раза при АГ (p<0,001), в 1,7 раза при ХИБС

(p<0,001), в 8,2 раза при стенокардии (p<0,001). Различия в частоте классов урикемии при ХСН (I50) подчинялись такой же тенденции, но она не имела статистической значимости.

Таблица 23

Распространенность классов урикемии при хронических неинфекционных заболеваниях сердечно-сосудистой системы у женщин

ХНИЗ	АГ (I10-15)		ХИБС (I25)		Стенокардия (I20)		ХСН (I50)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	1624	643	237	2030	471	1796	35	2232
гипоУ n (%)	46 (2,8)	45 (7,0)	6 (2,5)	85 (4,2)	3 (0,6)	88 (4,9)	1 (2,9)	90 (4,0)
ННУ n (%)	150 (9,2)	143 (22,2)	12 (5,1)	281 (13,8)	31 (6,6)	262 (14,6)	8 (22,9)	285 (12,8)
ОУ n (%)	792 (48,8)	377 (58,6)	110 (46,4)	1059 (52,2)	231 (49,0)	938 (52,2)	13 (37,1)	1156 (51,8)
ВНУ n (%)	320 (19,7)	61 (9,5)	52 (21,9)	329 (16,2)	105 (22,3)	276 (15,4)	5 (14,3)	376 (16,8)
ГУ n (%)	316 (19,5)	17 (2,6)	57 (24,1)	276 (13,6)	101 (21,4)	232 (12,9)	8 (22,9)	325 (14,6)
*P	**<0,001**		**<0,001**		**<0,001**		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

Оценка ассоциации хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы с выявлением ГУ у женщин проведена методом многофакторной логистической регрессии, результаты которой представлены на рисунке 9. Статистически значимая связь с ГУ так же, как и у мужчин, выявлена только для наличия АГ (ОШ = 8,197; 95% ДИ: 4,948 – 13,578; p<0,001), после корректировки по возрасту и ИМТ сохранялась значимость (ОШ=3,07; 95%ДИ: 1,74 - 5,41; p<0,001). Для ХИБС(I25), стенокардии (I20) и ХСН (I50) взаимосвязи в исследуемой выборке пациенток, у которых определяли УМКС, не выявлено.

Распространенность разных классов урикемии при хронических неинфекционных заболеваниях костно-мышечной системы у мужчин и женщин представлена в таблицах 24 и 25 соответственно.

У мужчин с ОА различных локализаций ГУ определялась в 1,3 раза (p=0,006) чаще по сравнению с обследованными без ОА, у которых преобладал УМКС в следующих группах: ВНУ – в 1,3 раза (p=0,006), ОУ – в 1,1 раза (p=0,006). При подагре (М10), естественно, преобладал класс ГУ – регистрировался в 2,2 раза (p<0,001) чаще по сравнению с пациентами без данного заболевания, у которых

преобладали УМКС: ВНУ – 1,8 раза, ОУ – 3,9 раза, нижеОУ – в 7,5 раз (по каждой группе сравнения p<0,001). Различия по частоте классов УМКС при остеохондрозе (М42) и остеопорозе (М80-82) не имели статистической значимости.

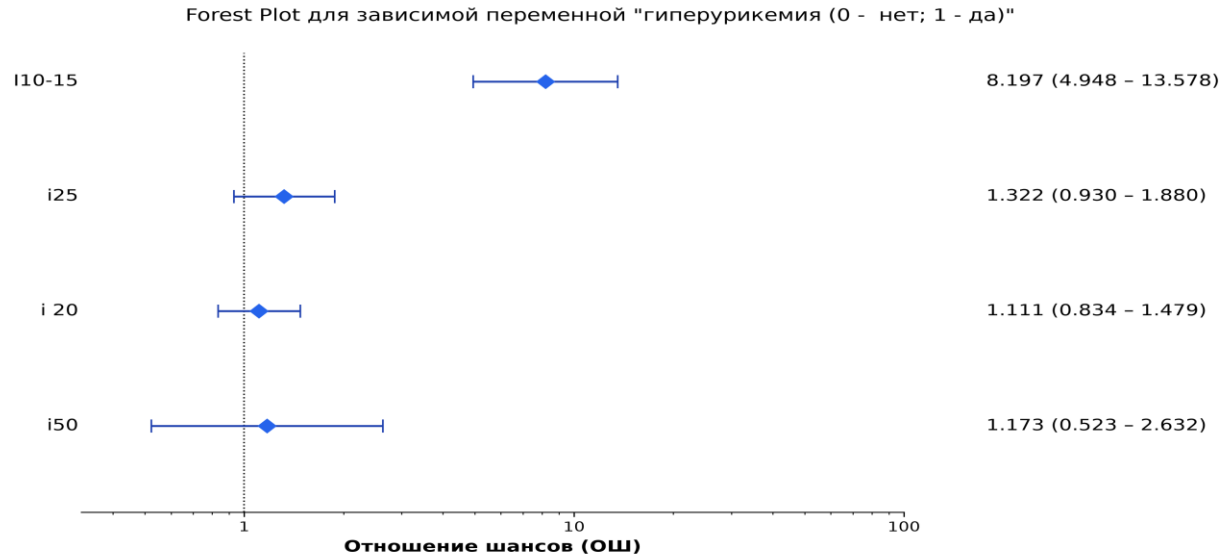


Рис. 9. Ассоциация хронических неинфекционных заболеваний сердечно-сосудистой системы с гиперурикемией у женщин: результаты бинарной логистической регрессии

Таблица 24

Распространенность классов урикемии при хронических неинфекционных заболеваниях костно-мышечной системы у мужчин

	Остеоартроз (М15-19)		Остеохондроз (М42)		Подагра (М10)		Остеопороз (М80-82)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	421	719	352	788	226	914	14	1126
нижеОУ n (%)	10 (2,4)	18 (2,5)	6 (1,7)	22 (2,8)	1 (0,4)	27 (3,0)	0 (0,0)	28 (2,5)
ОУ n (%)	113 (26,8)	212 (29,5)	108 (30,7)	217 (27,5)	19 (8,4)	306 (33,5)	5 (35,7)	320 (28,4)
ВНУ n (%)	91 (21,6)	208 (28,9)	94 (26,7)	205 (26,0)	36 (15,9)	263 (28,8)	4 (28,6)	295 (26,2)
ГУ n (%)	207 (49,2)	281 (39,1)	144 (40,9)	344 (43,7)	170 (75,2)	318 (34,8)	5 (35,7)	483 (42,9)
*p	0,006		> 0,05		<0,001		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

Оценка связи хронических неинфекционных заболеваний костно-мышечной системы с выявлением ГУ у мужчин методом многофакторной логистической регрессии отражена на рисунке 10. Статистически значимая связь с ГУ подтверждена

у мужчин с подагрой (М10) (ОШ = 5,47; 95% ДИ: 3,91 – 7,64;), ОА различных локализаций (М15-М19) (ОШ = 1,43; 95% ДИ: 1,08 – 1,91; p=0,013), остеохондрозом (М42) (ОШ = 0,73; 95% ДИ: 0,54 – 0,99; p=0,040).

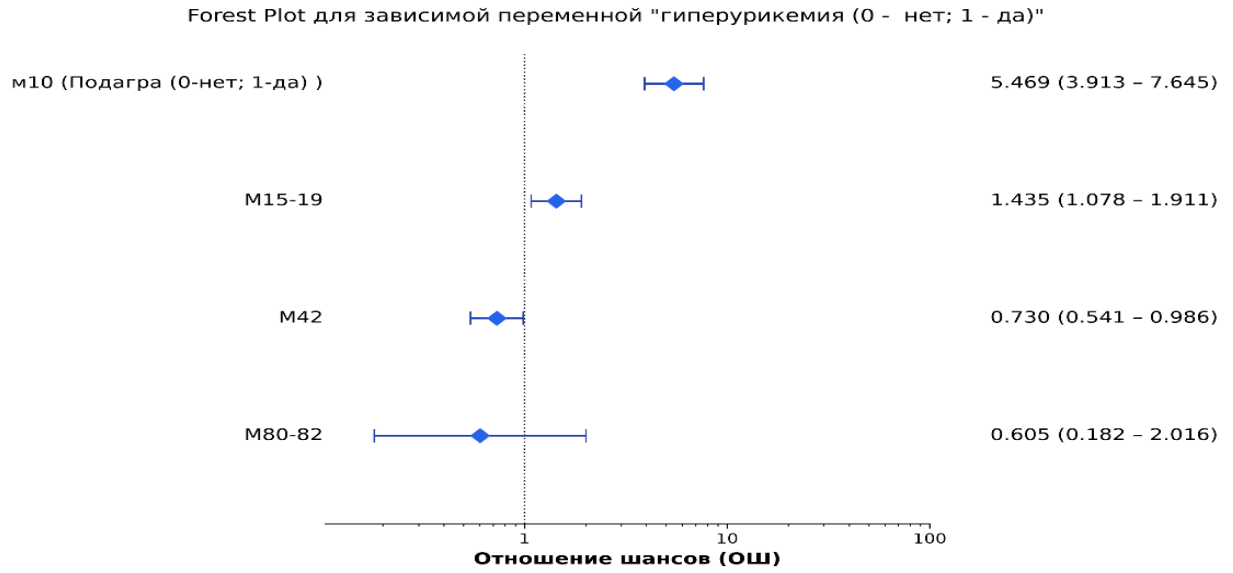


Рис. 11. Ассоциация хронических неинфекционных заболеваний костно-мышечной системы с гиперурикемией у мужчин: результаты бинарной логистической регрессии

После корректировки по возрасту и ИМТ у мужчин сохранялась статистическая значимость ассоциации ГУ с подагрой (ОШ=4,99; 95%ДИ: 3,55 - 7,02; p<0,001) и ОА всех локализаций (ОШ=1,49; 95%ДИ: 1,11 - 2,00; p=0,008).

У женщин с ОА различных локализаций (М15-М19) преобладали классы повышенного УМКС: ГУ – в 1,4 раза, ВНУ – 1,3 раза (p<0,001) по сравнению с пациентками без ОА. Аналогичные данные получены при остеохондрозе (ГУ и ВНУ чаще в 1,3 и 1,3 раза соответственно (p<0,001)) и подагре (ГУ и ВНУ чаще в 4,0 и 1,4 раза соответственно (p<0,001)). ОУ имелся практически у половины женщин с ОА различных локализаций (М15 – М19) (p<0,001), с остеохондрозом (М42) (p<0,001), с остеопорозом (p>0,05). Классы с пониженным УМКС при всех изучаемых заболеваниях костно-мышечной системы встречались реже: гипоУ и ННУ - в 1,5 раза и 1,5 раза (при попарном сравнении p<0,001) соответственно при ОА (М15-М19); в 1,8 и 1,7 раза (при попарном сравнении p<0,001) соответственно при остеохондрозе (М42); в 4,6 и 4,9 раза (при попарном сравнении p<0,001) соответственно

при подагре. У женщин с остеопорозом (М80 – М82) градиент УМКС соответствовал такой же тенденции, не достигая статистической значимости.

Таблица 25

Распространенность классов уремии при хронических неинфекционных заболеваниях костно-мышечной системы у женщин

	Остеоартроз (М15-19)		Остеохондроз (М42)		Подагра (М10)		Остеопороз (М80-82)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	1188	1079	1064	1203	110	2157	284	1983
гипоУ n (%)	38 (3,2)	53 (4,9)	30 (2,8)	61 (5,1)	1 (0,9)	90 (4,2)	8 (2,8)	83 (4,2)
ННУ n (%)	124 (10,4)	169 (15,7)	99 (9,3)	194 (16,1)	3 (2,7)	290 (13,4)	32 (11,3)	261 (13,2)
ОУ n (%)	601 (50,6)	568 (52,6)	550 (51,7)	619 (51,5)	24 (21,8)	1145 (53,1)	147 (51,8)	1022 (51,5)
ВНУ n (%)	226 (19,0)	155 (14,4)	205 (19,3)	176 (14,6)	25 (22,7)	356 (16,5)	57 (20,1)	324 (16,3)
ГУ n (%)	199 (16,8)	134 (12,4)	180 (16,9)	153 (12,7)	57 (51,8)	276 (12,8)	40 (14,1)	293 (14,8)
p	<0,001		<0,001		<0,001		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

Оценка связи заболеваний костно-мышечной системы у женщин с выявлением ГУ на основании метода многофакторной логистической регрессии представлена на рисунке 11. Статистически значимая связь ГУ подтверждена у женщин только с подагрой (М10) (ОШ = 7,124; 95% ДИ: 4,760 – 10,664; p<0,001), корректировка на возраст и ИМТ сохраняла эту значимость (ОШ= 5,4; 95%ДИ: 3,51 - 8,30; p<0,001).

Распространенность разных классов уремии при хронических неинфекционных заболеваниях органов пищеварения у мужчин и женщин представлена в таблицах 26 и 27 соответственно.

Анализ распространенности различных классов уремии при заболеваниях органов пищеварения у мужчин с МАЖБП выявил статистически значимое увеличение частоты встречаемости ГУ – в 1,4 раза больше (p<0,001), снижение ВНУ – в 1,2 раза, ОУ – в 1,5 раза, ниже ОУ – в 1,3 раза (при попарном сравнении по каждому классу УМКС, p<0,001). Статистически значимых различий классов уремии у мужчин с ГЭРБ (К21), хроническим гастритом (К29), хроническим колитом (К52) не зафиксировано.

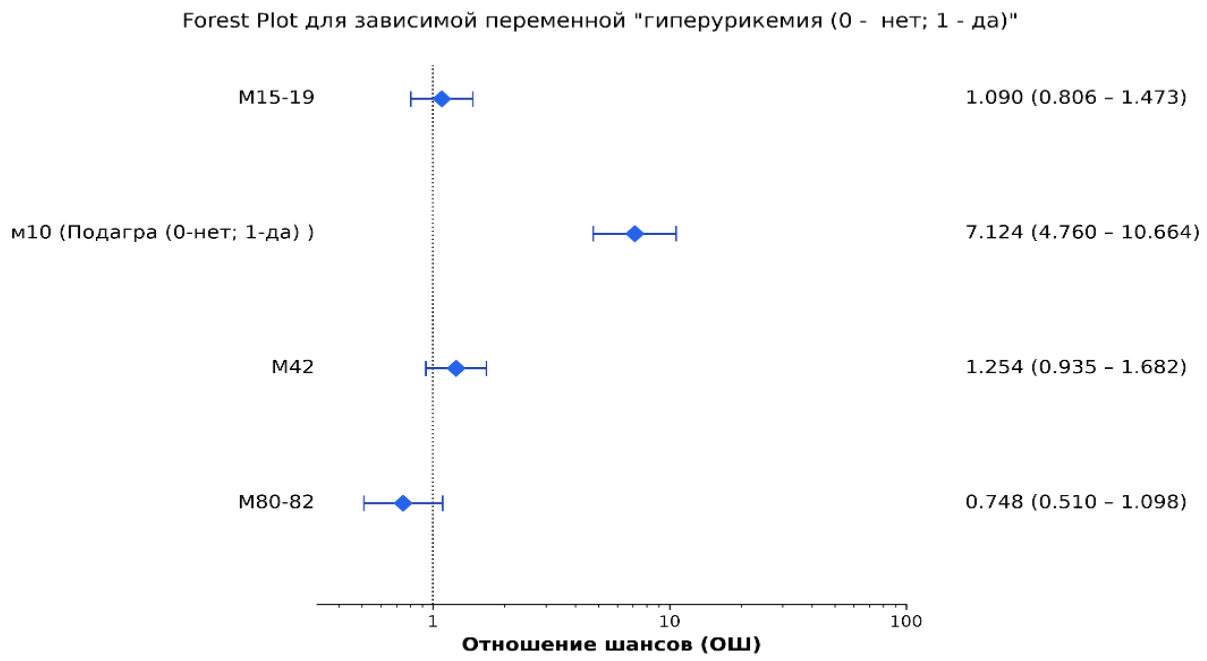


Рис. 11. Ассоциация хронических неинфекционных заболеваний костно-мышечной системы с гиперурикемией у женщин: результаты бинарной логистической регрессии

Таблица 26

Распространенность классов уримии при хронических неинфекционных заболеваниях органов пищеварения у мужчин

	ГЭРБ (К21)		Хр.гастрит (К29)		МАЖБП (К76)		Хр.колит (К52)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	132	1008	321	819	255	885	83	1057
нижеОУ n (%)	3 (2,3)	25 (2,5)	6 (1,9)	22 (2,7)	5 (2,0)	23 (2,6)	3 (3,6)	25 (2,4)
ОУ n (%)	39 (29,5)	286 (28,4)	93 (29,0)	232 (28,3)	52 (20,4)	273 (30,8)	30 (36,1)	295 (27,9)
ВНУ n (%)	33 (25,0)	266 (26,4)	79 (24,6)	220 (26,9)	57 (22,4)	242 (27,3)	26 (31,3)	273 (25,8)
ГУ n (%)	57 (43,2)	431 (42,8)	143 (44,5)	345 (42,1)	141 (55,3)	347 (39,2)	24 (28,9)	464 (43,9)
p	> 0,05		> 0,05		<0,001		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

У женщин с хроническим гастритом и МАЖБП регистрировалось статистически значимое увеличение распространенности классов повышенного УМКС по сравнению с пациентками без данных заболеваний. При наличии хронического гастрита ГУ определялась в 1,2 раза, ВНУ – в 1,3 раза чаще (p =0,008 при попарном

сравнении), при МАЖБП – соответственно в 1,5 и 1,4 раза) (p<0,001). Статистически значимых различий классов уремии у женщин с ГЭРБ (К21) и хроническим колитом (К52) не зафиксировано.

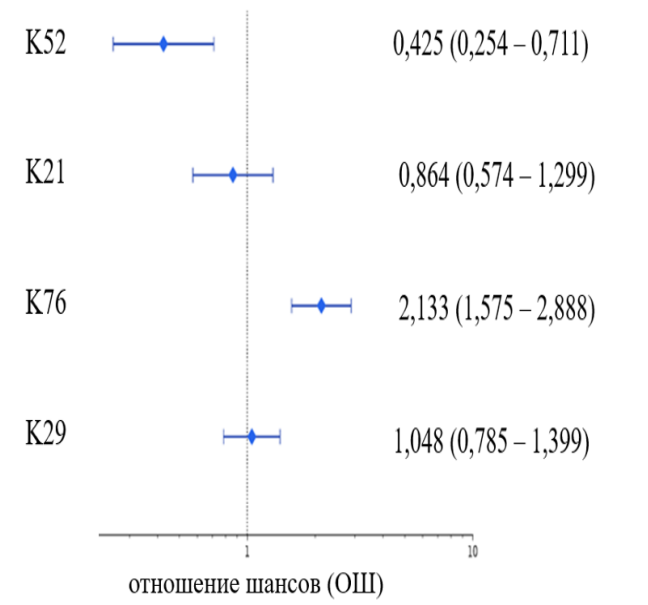
Таблица 27

Распространенность классов уремии при хронических неинфекционных заболеваниях органов пищеварения у женщин

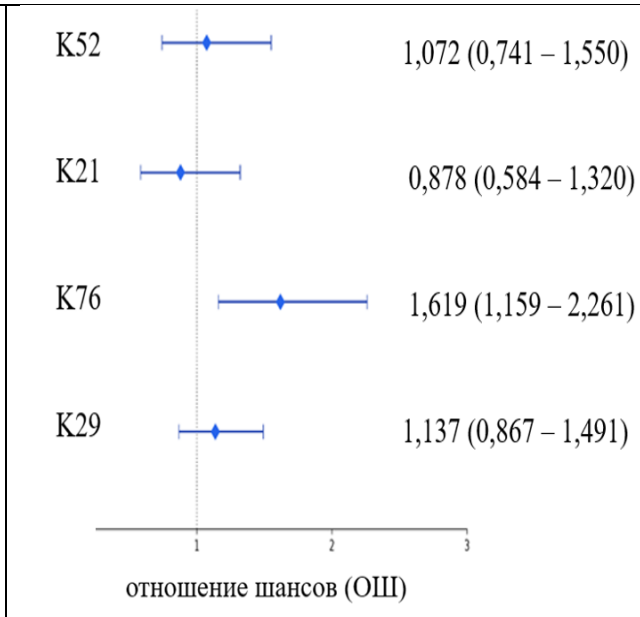
	ГЭРБ (К21)		Хр.гастрит (К29)		МАЖБП (К76)		Хр.колит (К52)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	243)	2024	733	1534	296	1971	279	1988
гипоУ n (%)	7 (2,9)	84 (4,2)	21 (2,9)	70 (4,6)	12 (4,1)	79 (4,0)	8 (2,9)	83 (4,2)
ННУ n (%)	29 (11,9)	264 (13,0)	87 (11,9)	206 (13,4)	28 (9,5)	265 (13,4)	34 (12,2)	259 (13,0)
ОУ n (%)	126 (51,9)	1043 (51,5)	359 (49,0)	810 (52,8)	127 (42,9)	1042 (52,9)	142 (50,9)	1027 (51,7)
ВНУ n (%)	42 (17,3)	339 (16,7)	144 (19,6)	237 (15,4)	67 (22,6)	314 (15,9)	47 (16,8)	334 (16,8)
ГУ n (%)	39 (16,0)	294 (14,5)	122 (16,6)	211 (13,8)	62 (20,9)	271 (13,7)	48 (17,2)	285 (14,3)
p	> 0,05		0,008		<0,001		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

Оценка связи заболеваний пищеварительной системы с вероятностью наличия ГУ у мужчин и женщин проведена методом многофакторной логистической регрессии, результаты которой представлены на рисунке 12. Статистически значимая связь с ГУ у мужчин выявлена прямая для наличия МАЖБП (К76) (ОШ = 2,13; 95% ДИ: 1,575 – 2,888; p<0,001) и обратная для хронического колита (К52) (ОШ = 0,43; 95% ДИ: 0,25 – 0,71; p=0,001). После корректировки по возрасту и ИМТ данные ассоциации сохранялись: прямая для МАЖБП (ОШ=1,76; 95%ДИ: 1,28 - 2,42; p<0,001) и обратная для хронического колита (ОШ=0,45; 95% ДИ: 0,27 – 0,77; p=0,003). Для ГЭРБ (К 21) и хронического гастрита (К29) у обследованных мужчин взаимосвязи не выявлено. У женщин статистически значимая связь с ГУ выявлена только при МАЖБП (К76) (ОШ = 1,619; 95% ДИ:1,159 – 2,261; p =0,005), но после корректировки по возрасту и ИМТ ассоциация ГУ и МАЖБ у женщин отсутствовала.



А. Мужчины



Б. Женщины

Рис. 12. Ассоциация заболеваний органов пищеварения с ГУ у мужчин и женщин: результаты бинарной логистической регрессии (зависимая переменная – гиперурикемия)

Распространенность разных классов уримии при хронических неинфекционных заболеваниях мочевыделительной системы и онкопатологии у мужчин и женщин представлена в таблицах 28 и 29 соответственно.

Таблица 28

Распространенность классов уримии при хронических неинфекционных заболеваниях почек и онкопатологии у мужчин

	ХБП (N18-19)		МКБ (N20-21)		Онко (C00 – C97)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	47	1093	136	1004	68	1072
нижеОУ n (%)	1 (2,1)	27 (2,5)	3 (2,2)	25 (2,5)	4 (5,9)	24 (2,2)
ОУ n (%)	9 (19,1)	316 (28,9)	37 (27,2)	288 (28,7)	22 (32,4)	303 (28,3)
ВНУ n (%)	17 (36,2)	282 (25,8)	35 (25,7)	264 (26,3)	13 (19,1)	286 (26,7)
ГУ n (%)	20 (42,6)	468 (42,8)	61 (44,9)	427 (42,5)	29 (42,6)	459 (42,8)
p	> 0,05		> 0,05		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

При проведении анализа распространенности различных классов уремии при заболеваниях почек и онкозаболеваниях всех локализаций у мужчин статистической значимости не выявлено. Ассоциаций между наличием ГУ и хроническими неинфекционными заболеваниями почек и онкологической патологии методом логистической регрессии не выявлено.

Таблица 29

Распространенность классов уремии при хронических неинфекционных заболеваниях почек и онкопатологии у женщин

	ХБП (N18-19)		МКБ (N20-21)		Онко (C00 – C97)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	91	2176	155	2112	200	2067
гипоУ n (%)	1 (1,1)	90 (4,1)	5 (3,2)	86 (4,1)	3 (1,5)	88 (4,3)
ННУ n (%)	6 (6,6)	287 (13,2)	13 (8,4)	280 (13,3)	20 (10,0)	273 (13,2)
ОУ n (%)	26 (28,6)	1143 (52,5)	68 (43,9)	1101 (52,1)	94 (47,0)	1075 (52,0)
ВНУ n (%)	19 (20,9)	362 (16,6)	36 (23,2)	345 (16,3)	41 (20,5)	340 (16,4)
ГУ n (%)	39 (42,9)	294 (13,5)	33 (21,3)	300 (14,2)	42 (21,0)	291 (14,1)
p	<0,001		0,008		0,009	

*критерий χ^2 Пирсона

У женщин с ХБП (N18-19) чаще встречались классы повышенного УМКС: ГУ в 3,2 раза, ВНУ – в 1,3 раза (p<0,001), чем у пациенток без ХБП. Аналогично при МКБ (N20-21) и онкозаболеваниях любых локализаций (C00 – C97): соответственно в 1,5 и 1,4 раза (p=0,008 при попарном сравнении) и в 1,5 и 1,3 раза (p=0,009 при попарном сравнении).

Оценка связи патологии мочевыводящей системы и онкозаболеваний с выявлением ГУ у женщин проведена методом многофакторной логистической регрессии (рисунок 13). У женщин выявлена ассоциация ГУ с наличием ХБП (N18-19) (ОШ = 4,57; 95% ДИ: 2,96 – 7,07; p<0,001), сохранявшая значимость после корректировки по возрасту и ИМТ (ОШ=2,56; 95%ДИ: 1,61 - 4,08; p<0,001), а также с наличием онкозаболеваний (C00 – C97) (ОШ = 1,53; 95% ДИ: 1,05 – 2,21; p =0,025), не подтвердившаяся после корректировки по возрасту и ИМТ.

Распространенность разных классов уремии при некоторых эндокринных заболеваниях у мужчин и женщин представлена в таблицах 30 и 31 соответственно.

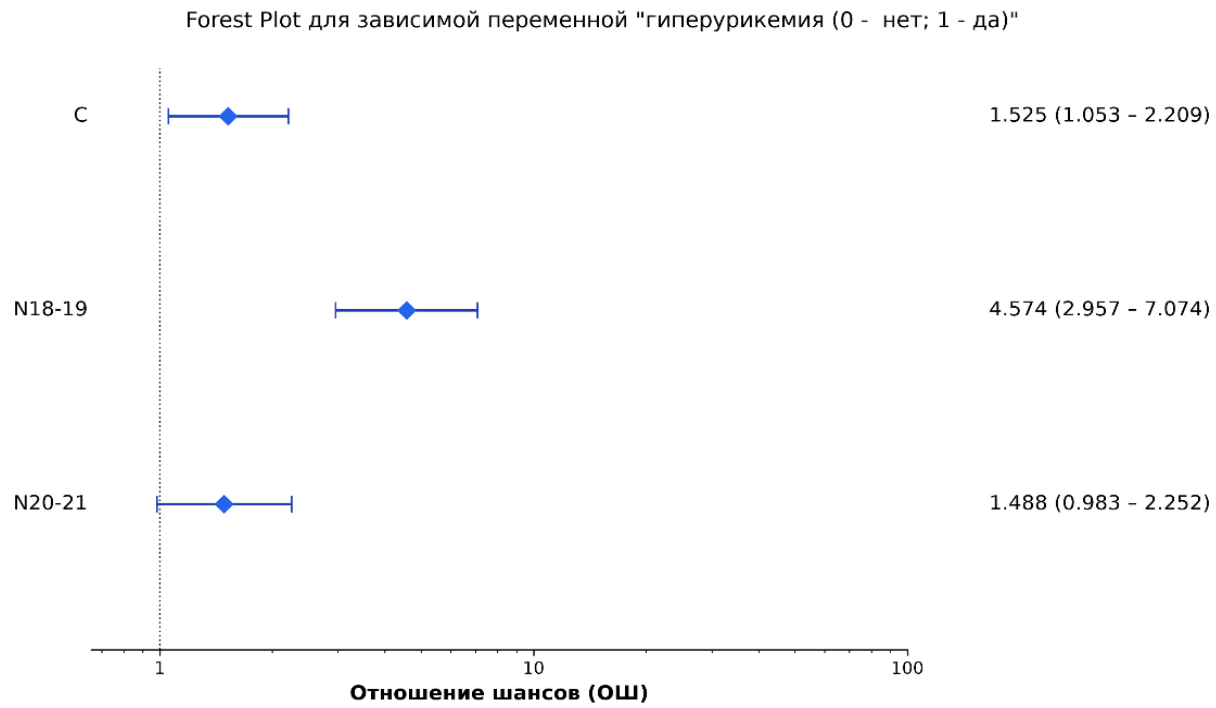


Рис. 13. Ассоциация хронических неинфекционных заболеваний почек и онкопатологии с гиперурикемией у женщин: результаты бинарной логистической регрессии

Таблица 30

Распространенность классов уримии при основных эндокринных заболеваниях у мужчин

	СД I (E10)		СД II (E11)		Гипотиреоз (E03)		Тиреотоксикоз (E05)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	24	1116	312	828	29	1111	15	1125
нижеОУ n (%)	3 (12,5)	25 (2,2)	11 (3,5)	17 (2,1)	1 (3,4)	27 (2,4)	0 (0,0)	28 (2,5)
ОУ n (%)	12 (50,0)	313 (28,0)	90 (28,8)	235 (28,4)	13 (44,8)	312 (28,1)	5 (33,3)	320 (28,4)
ВНУ n (%)	5 (20,8)	294 (26,3)	84 (26,9)	215 (26,0)	4 (13,8)	295 (26,6)	2 (13,3)	297 (26,4)
ГУ n (%)	4 (16,7)	484 (43,4)	127 (40,7)	361 (43,6)	11 (37,9)	477 (42,9)	8 (53,3)	480 (42,7)
p	**<0,001**		> 0,05		> 0,05		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

У мужчин, страдающих СД 1 типа (E10), статистически значимо чаще выявлялись следующие классы УМКС: ниже ОУ – в 5,7 раза ($p<0,001$), ОУ – в 1,8 раза ($p<0,001$), а ВНУ и ГУ, напротив, встречались реже в 1,3 и 3,6 раза ($p<0,001$ при попарном сравнении) по сравнению с лицами без данного заболевания. Различий в классах УМКС у мужчин с СД2 типа (E11), гипотиреозом (E03) и тиреотоксикозом (E05) не определялось. При анализе связи основных эндокринных заболеваний с

выявлением ГУ у мужчин статистическая значимость получена только для СД1 типа (Е10) (ОШ = 0,27; 95% ДИ: 0,09 – 0,80; p=0,018) (рисунок 14). После корректировки по возрасту и ИМТ обнаружена обратная взаимосвязь ГУ как с СД1 типа (ОШ=0,31; 95%ДИ: 0,10 - 0,94; p=0,038), так и с СД2 типа (ОШ=0,67; 95%ДИ: 0,49 - 0,90; p=0,008).

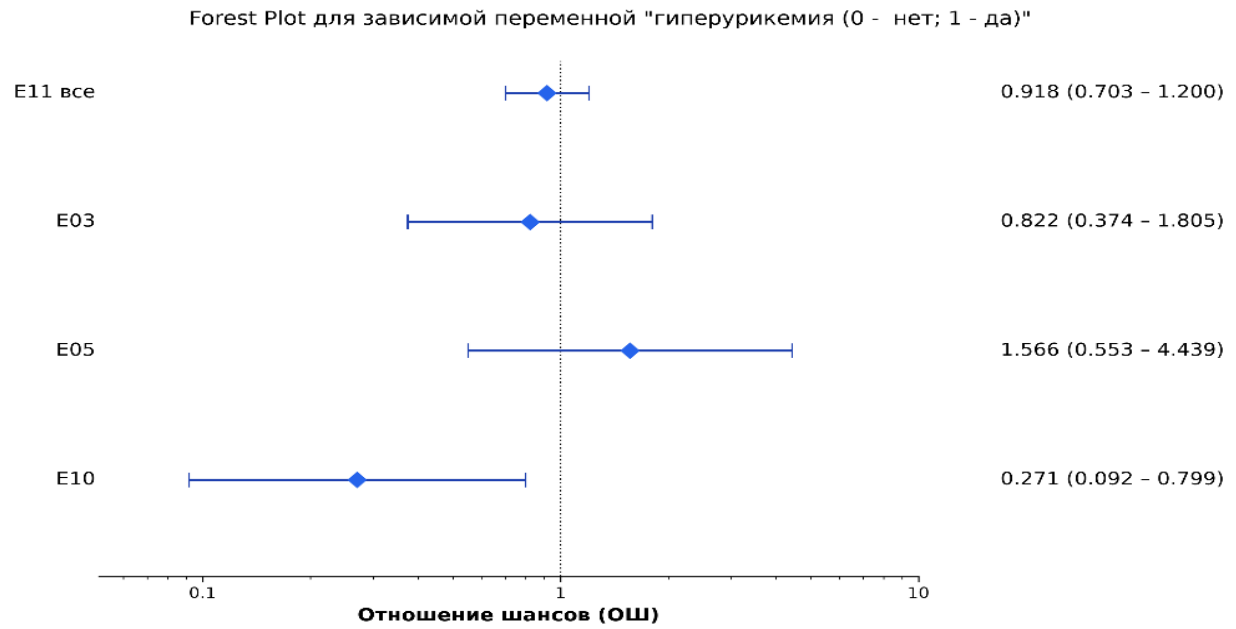


Рис. 14. Ассоциация основных эндокринных заболеваний с гиперурикемией у мужчин: результаты бинарной логистической регрессии

У женщин статистически значимые различия во встречаемости разных классов УМКС регистрировались при СД1 (Е10) и 2 типа (Е11), гипотиреозе (Е03) по сравнению с пациентками без данных заболеваний. При СД 1 (Е10) чаще обнаруживалась гипоУ - в 2,9 раза (p=0,037), ВНУ – в 1,3 раза (p=0,037), а ГУ – в 1,1 раза реже (p=0,037). При СД 2 типа (Е11) преобладали 2 класса УМКС: ГУ – в 2,5 раза, ВНУ – в 1,7 раза (p<0,001 при попарном сравнении), а гипоУ обнаруживалась в 6 раз реже (p<0,001) по сравнению с лицами без СД2. Аналогичные данные получены при гипотиреозе: ГУ и ВНУ в 2,1 и 1,2 раза чаще (p<0,001 при попарном сравнении) определялись по сравнению с обследованными без сниженной функции щитовидной железы.

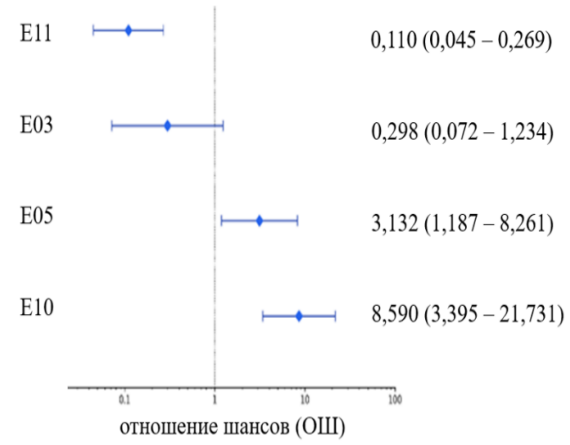
Таблица 31

Распространенность классов уремии при основных эндокринных заболеваниях у женщин

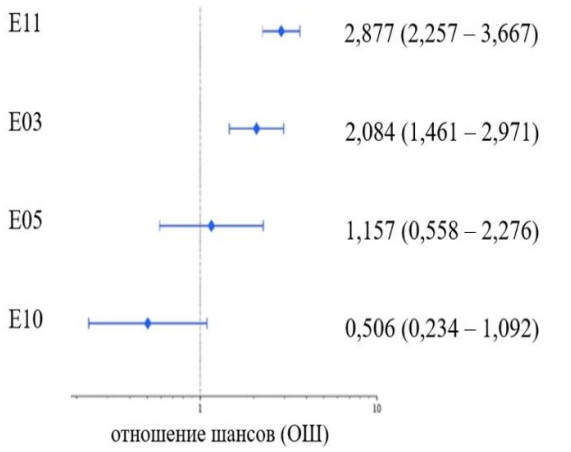
	СД I (E10)		СД II (E11)		Гипотиреоз (E03)		Тиреотоксикоз (E05)	
	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет
n	62	2205	690	1576	186	2081	60	2207
гипоУ n (%)	7 (11,3)	84 (3,8)	6 (0,9)	85 (5,4)	2 (1,1)	89 (4,3)	5 (8,3)	86 (3,9)
ННУ n (%)	6 (9,7)	287 (13,0)	35 (5,1)	258 (16,4)	21 (11,3)	272 (13,1)	8 (13,3)	285 (12,9)
ОУ n (%)	28 (45,2)	1141 (51,7)	316 (45,8)	853 (54,1)	75 (40,3)	1094 (52,6)	26 (43,3)	1143 (51,8)
ВНУ n (%)	13 (21,0)	368 (16,7)	160 (23,2)	220 (14,0)	36 (19,4)	345 (16,6)	10 (16,7)	371 (16,8)
ГУ n (%)	8 (12,9)	325 (14,7)	173 (25,1)	160 (10,2)	52 (28,0)	281 (13,5)	11 (18,3)	322 (14,6)
p	0,037		<0,001		<0,001		> 0,05	

*критерий χ^2 Пирсона

Оценка ассоциации заболеваний эндокринной системы с выявлением гипоУ и ГУ у женщин, проведенная методом многофакторной логистической регрессии, представлена на рисунке 15. Статистически значимая связь с гипоУ у женщин выявлена для наличия СД1 типа (E10) (ОШ = 8,59; 95% ДИ: 3,40 – 21,73; p <0,001), тиреотоксикоза (E05) (ОШ = 3,13; 95% ДИ: 1,19 – 8,26; p<0,001) и СД 2 типа (E11) (ОШ = 0,11; 95% ДИ: 0,05 – 0,27; p<0,001). После корректировки по возрасту и ИМТ сохранялась статистическая значимость прямой ассоциации с СД1 типа (ОШ=7,20; 95% ДИ: 2,74 - 18,93; p<0,001) и тиреотоксикозом (ОШ=3,31; 95% ДИ: 1,21 - 9,05; p=0,02) и обратная – с СД2 (ОШ=0,25; 95%ДИ: 0,10 - 0,65; p=0,004). Статистически значимая связь с ГУ оказалась характерна для СД 2 типа (ОШ = 2,88; 95% ДИ: 2,26 – 3,67; p<0,001) и гипотиреоза (E03) (ОШ = 2,08; 95% ДИ: 1,46 – 2,97; p<0,001), также сохранявшая значимость после корректировки по возрасту и ИМТ: СД2 (ОШ=1,43; 95%ДИ: 1,09 - 1,87; p=0,009) и гипотиреоз (ОШ=1,65; 95%ДИ: 1,15 - 2,38; p=0,003).



Зависимая переменная Гипоурикемия



Зависимая переменная Гиперурикемия

Рис. 15. Ассоциация эндокринных заболеваний с гипоурикемией и гиперурикемией у женщин: результаты бинарной логистической регрессии

Таким образом, вероятность встречаемости отклонений УМКС при ХНИЗ у мужчин и женщин отличалась. У женщин большая частота распространенности ГУ зарегистрирована при сердечно-сосудистых заболеваниях (АГ, ХИБС, в том числе, стенокардии), болезнях суставов (ОА, остеохондрозе, подагре), гастроэнтерологических заболеваниях (хроническом гастрите, МАЖБП), хронической болезни почек, онкозаболеваниях любой локализации, патологии эндокринной системы (СД 1 и 2 типов, гипотиреозе) по сравнению с лицами, не страдающими данными заболеваниями. У мужчин ассоциация ГУ прослеживалась при меньшем количестве нозологий, а именно при АГ, ОА различных локализаций, подагре, МАЖБП, СД1 типа.

3.7. Взаимосвязи уровня мочевой кислоты с основными метаболическими характеристиками

Взаимосвязи УМКС с ИМТ, лабораторными тестами и расчетными индексами проводили методом рангового корреляционного анализа Спирмена.

Прямые взаимосвязи отражены на рисунке 16, обратные представлены в таблице 32.

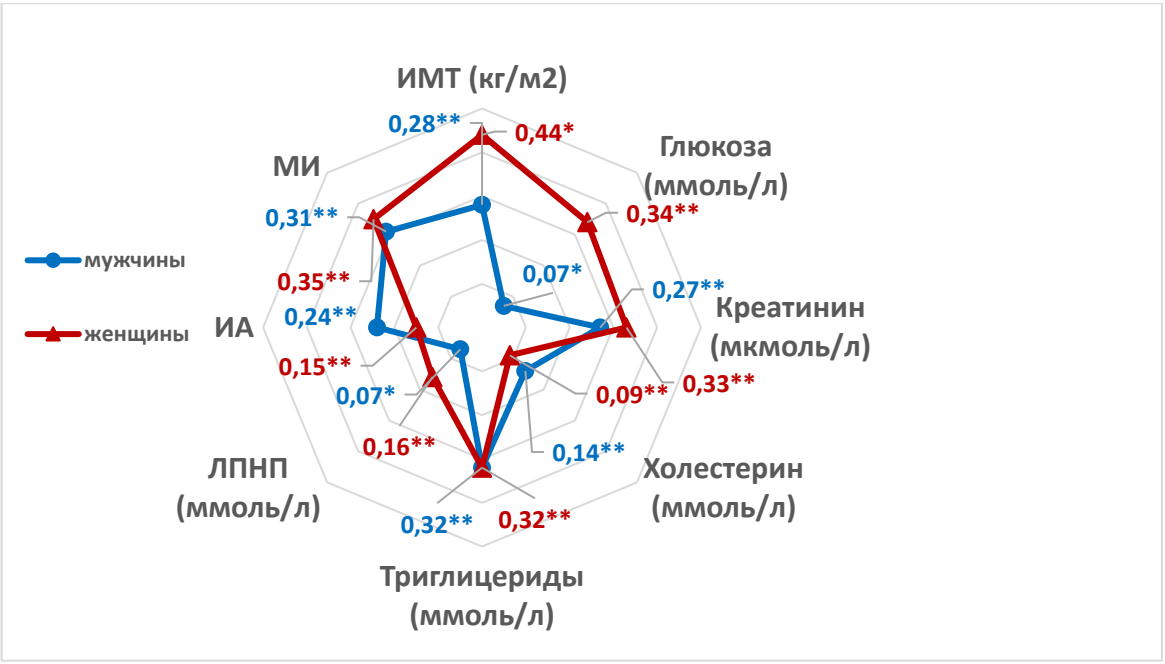


Рис. 16. Прямые взаимосвязи (коэффициенты ранговые корреляции Спирмена, r) уровней мочевой кислоты в сыворотке крови с ИМТ, лабораторными и расчетными показателями. (* — *p<0,05; ** — p<0,01)*

Таблица 32

Обратные взаимосвязи уровня мочевой кислоты
с лабораторными параметрами и расчетными показателями

	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)	
Показатель	мужчины	женщины
СКФ (мл/мин/1,73 м2)	-0,19**	-0,4**
ЛПВП (ммоль/л)	-0,2**	-0,12**

** — p<0,05; ** — p<0,01*

Взаимосвязь УМКС с ИМТ была слабой у мужчин (r=0,28; p<0,01) и умеренной у женщин (r=0,44; p<0,01).

Взаимосвязи УМКС с гликемией натощак и метаболическим индексом у женщин были умеренной силы и равны (r=0,35; p<0,01), а у мужчин корреляционная связь с концентрацией глюкозы натощак была очень слабая (r=0,07; p<0,05), с МИ – умеренная (r=0,31; p<0,01).

Концентрация триглицеридов и УМКС были равно взаимосвязаны с умеренной силой и у мужчин, и у женщин (r=0,32; p<0,01). Остальные параметры липидного метаболизма имели слабые прямые корреляционные связи с УМКС: общий холестерин был взаимосвязан с концентрацией МК слабо у мужчин (r=0,14; p<0,01) и очень слабо у женщин (r=0,09; p<0,01); концентрация ЛПНП – очень слабо у муж-

чин (0,07; p<0,05) и слабо у женщин (r=0,16; p<0,01); расчетный индекс атерогенности – слабо и у мужчин (r=0,24; p <0,01), и у женщин (r=0,15; p<0,01). Были определены слабые обратные корреляционные связи УМКС и содержания ЛПВП для мужчин (r=-0,2; p<0,01) и женщин (r=-0,12; p<0,01).

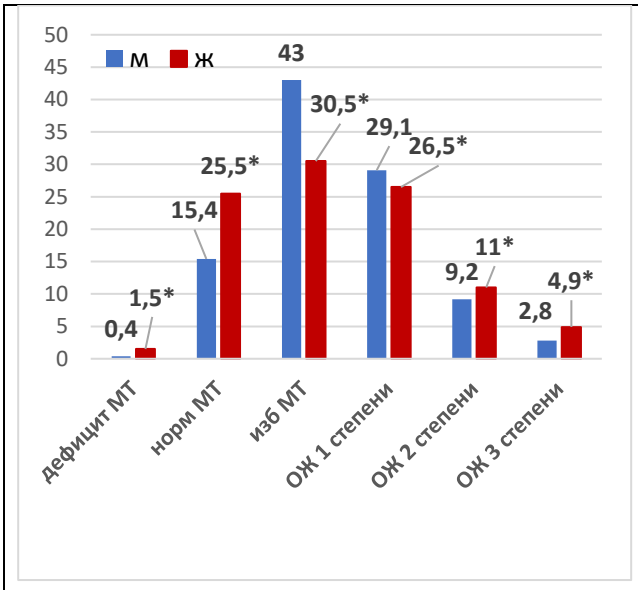
Наблюдались прямые корреляции УМКС с уровнем креатинина: слабые у мужчин (r=0,27; p<0,01) и умеренные у женщин (r=0,33; p<0,01), а также обратные – с расчетной СКФ слабые у мужчин (r=-0,19; p<0,01) и умеренные у женщин (r=-0,4; p<0,01).

Таким образом, и у мужчин, и у женщин выявлен комплекс статистически значимых монотонных корреляционных взаимозависимостей между показателями урикемии, метаболического статуса и функции почек. Преобладание прямых ассоциаций свидетельствует о согласованном однонаправленном изменении изучаемых параметров, однако результаты корреляционного анализа не позволяют сделать вывод о наличии причинно-следственных отношений.

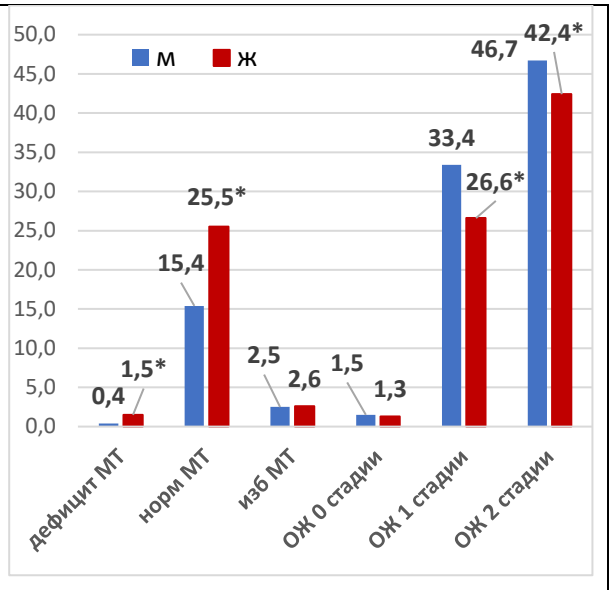
3.8. Гиперурикемия как независимый маркер хронического заболевания, ассоциированного с ожирением

Для оценки распространенности хронического заболевания, ассоциированного с ожирением (ABCD), включенные в исследование пациенты были разделены на группы с учетом разных классификационных подходов к ожирению (Рисунок 17 А – по степени отклонения ИМТ; В – по стадиям ABCD).

По ИМТ самым распространенным вариантом была избыточная масса тела (избМТ), причем у мужчин она встречалась в 1,4 раза чаще (p<0,001), а также ОЖ 1 степени (преобладание у мужчин в 1,1 раза; p<0,001). У женщин встречалось чаще как ожирение более высоких степеней: вторая степень в 1,2 раза (p<0,001), третья степень в 1,8 раза (p<0,001), так и дефицит массы тела в 3,8 раза (p<0,001).



А. по степеням ИМТ



В. по стадиям ABCD

Рис. 17. Распространенность вариантов оценки массы тела у мужчин и женщин при разных классификационных подходах (различия между полами по критерию χ^2 Пирсона - * p<0,001)

Пересмотр по стадиям ОЖ, учитывающий значительный перечень коморбидной патологии у пациентов, начиная с ИМТ ≥25 кг/м2, продемонстрировал очень низкую распространенность в контингенте многопрофильной поликлиники людей с нейтральным избытком жира: избМТ встречалась у 2,5% мужчин и 2,6% женщин, а ОЖ 0 стадии (ОЖ 0) имелось у 1,5% и 1,3% соответственно. То есть метаболически относительно нейтральный избыток жира зафиксирован у 4 % мужчин и 3,9% женщин. В соответствии с более значительной распространенностью ассоциированных хронических неинфекционных заболеваний у мужчин частота ожирения первой стадии у них была в 1,3 раза (p<0,001), второй – в 1,1 раза (p<0,001) больше, чем у женщин.

Наличие гиперурикемии и подагры не учитывалось при определении стадии ожирения. Проведен анализ их встречаемости при разных категориях оценки массы тела у мужчин и женщин (таблица 33).

Гиперурикемия у мужчин встречалась статистически значимо чаще при ожирении 1 и 2 стадии в 2,4 и 2,3 раза (p <0,001) относительно лиц с нормальной массой тела. Различий по данному показателю между группами мужчин с нейтральными вариантами избытка жира, а также этих групп с группой нормальной массы тела и

дефицита массы тела, не было. Также не различались между собой группы с ожирением 1 и 2 стадии. Распространенность ГУ у женщин была максимальной в группе с ожирением 2 стадии, где она превышала в 2,0, 14,5, 7,5 раз ($p<0,001$ для всех сравнений) раз частоту данного состояния относительно групп ОЖ1, избМТ и нормМТ.

Таблица 33

Распространенность гиперурикемии и подагры
при различных категориях массы тела у мужчин и женщин

Показатель	**Категории массы тела: 0 – дефицитМТ; 1- нормМТ; 2- избМТ; 3- ОЖ 0 стадии; 4- ОЖ 1 стадии; 5- ОЖ 2 стадии**						**Р критерий χ^2 Пирсона** */* p<0,05 при попарных сравнениях*
МУЖЧИНЫ	**0 (n=5)**	**1 (n=176)**	**2 (n=29)**	**3 (n=17)**	**4 (n=381)**	**5 (n=532)**	
Гиперурикемия (0 - нет; 1 - да)	1 (20,0%)	36 (20,5%)	7 (24,1%)	2 (11,8%)	189 (49,6%)	253 (47,6%)	**<0,001** **/1-4,5*
Подагра (М10) (0-нет; 1-да)	0 (0,0%)	12 (6,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	82 (21,5%)	132 (24,8%)	**<0,001** **/1-4,5*
ЖЕНЩИНЫ	**0 (n=35)**	**1 (n=579)**	**2 (n=58)**	**3 (n=30)**	**4 (n=603)**	**5 (n=962)**	
Гиперурикемия (0 - нет; 1 - да)	0 (0,0%)	19 (3,3%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	73 (12,1%)	239 (24,8%)	**<0,001** **/1-4,5; 2-5; 4-5*
Подагра (М10) (0-нет; 1-да))	0 (0,0%)	7 (1,2%)	1 (1,7%)	0 (0,0%)	28 (4,6%)	74 (7,7%)	**<0,001** **/1-4,5*

Апостериорные попарные сравнения - критерий χ^2/Фишера с поправкой Холма.

Распространенность подагры максимально регистрировалась у мужчин со 2 стадией ожирения, преобладая в 1,2 раза и 3,6 раза ($p<0,001$ для всех сравнений) у пациентов с ОЖ1 и нормМТ. У мужчин с дефицитом МТ, избМТ и ОЖ 0 стадии подагра не была диагностирована. У женщин аналогично с мужчинами заболеваемость подагрой была наибольшей при ожирении 2 стадии, больше по сравнению с группами ОЖ1, избМТ, нормМТ соответственно в 1,7 раза, 4,5 и 6,4 раза ($p<0,001$ для всех сравнений). В группах с дефицитом массы тела и ожирением 0 стадии случаев ГУ не зарегистрировано в исследуемой когорте пациенток.

Дальнейший анализ проводился после исключения пациентов с дефицитом массы тела и нормальной массой тела. Мужчины и женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м2 были распределены в подгруппы нейтрального избытка массы тела (ИзбМТ + ОЖ 0 стадии, группа «нейтрал») и хронического заболевания, ассоциированного с ожирением (ОЖ 1 + ОЖ 2 стадии, группа ABCD). Их количественное соотношение представлено на диаграммах рисунка 18.

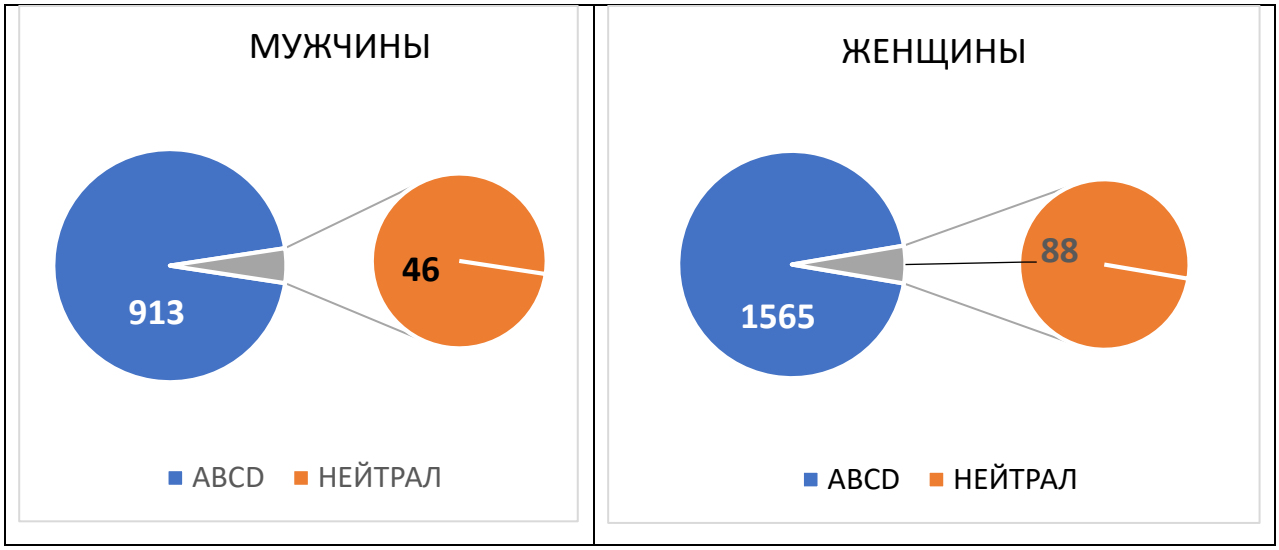
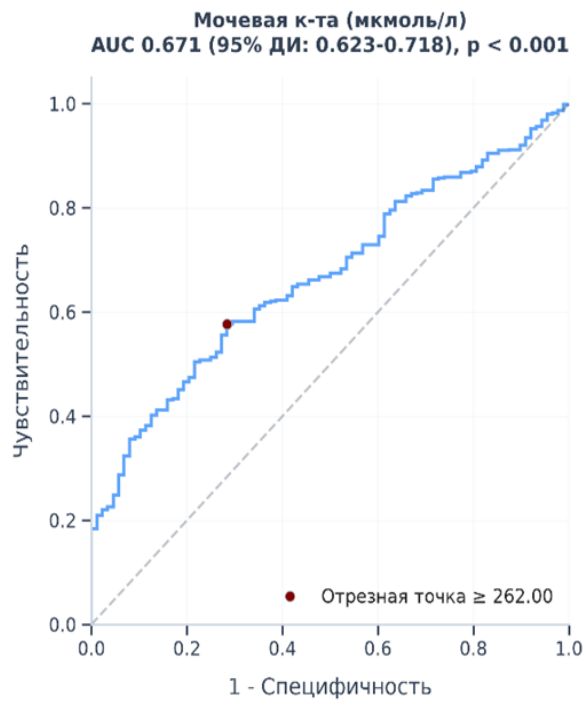


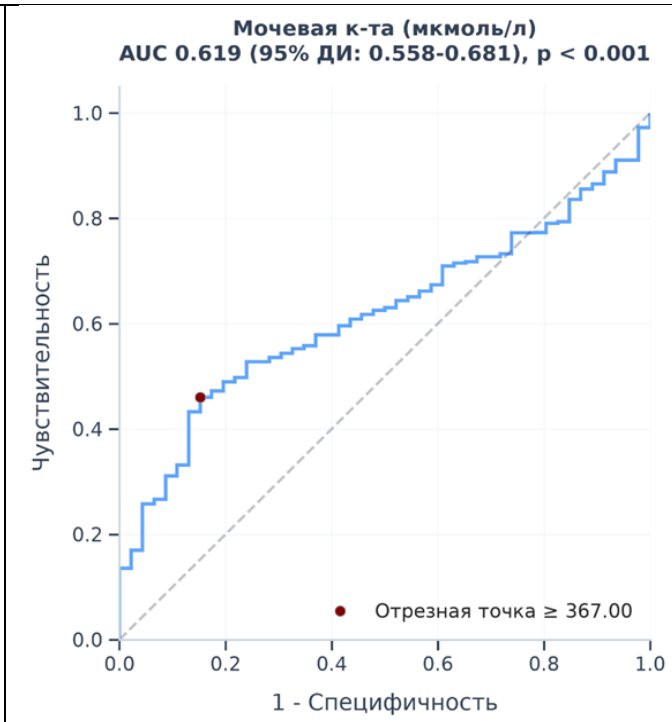
Рис. 18. Распространенность нейтрального избытка массы тела у мужчин и женщин среди лиц с ИМТ от 25 кг/м2

Как среди женщин, так и среди мужчин преобладали лица с ABCD, а НЕЙТРАЛ встречался одинаково редко: у 5,3% женщин и 4,7% мужчин. Средний возраст женщин был 63,6±13,8 г, а мужчин 55,9±14,2 г ($p<0,001$). Для оценки диагностической значимости МК как маркера ABCD, проведен ROC-анализ. ROC-кривые представлены на рисунке 19.

Точка отсечения в качестве маркера у мужчин получилась 367 мкмоль/л (AUC= 0,619 [95% ДИ: 0,558 – 0,681]; $p<0,001$), чувствительность 46,0%, специфичность 84,8%, а у женщин 262 мкмоль/л (AUC= 0,671 [95% ДИ: 0,623 – 0,718]; $p<0,001$), чувствительность 57,7%, специфичность 71,6%.



А. Женщины



Б. Мужчины

Рис. 19. ROC-кривая взаимосвязей УМКС с ABCD у женщин и мужчин

Таким образом, метаболически нейтральное накопление жировой массы у обследованных пациентов многопрофильной поликлиники встречается с частотой около 4% независимо от пола. ГУ встречается при хроническом заболевании, ассоциированном с ожирением, у женщин в 7,1 – 14,5 раз, у мужчин в 1,9 – 2,1 раза чаще при ожирении 1 и 2 стадии, чем при нейтральных избытках жира, а уровни мочевой кислоты в сыворотке крови, определенные при ROC-анализе в качестве порогов отсечения для оценки метаболического неблагополучия, следует расценивать как исследовательские значения, полученные на данной выборке.

3.9 Анализ динамических взаимосвязей классов урикемии с регистрацией новых случаев хронических неинфекционных заболеваний

С целью анализа взаимосвязей изменений УМКС с впервые зарегистрированными в первичной медицинской документации случаями хронических неинфекционных заболеваний проведено ретроспективное обсервационное исследование с периодом наблюдения один год, включившее 324 пациента (121 мужчина и 203

женщины), обращавшихся за амбулаторной медицинской помощью в клиническую больницу «РЖД-Медицина» город Ярославль» в 2023 – 2024 гг.

Характеристика исходных количественных показателей пациентов, включенных в обсервационное исследование, представлена в таблице 34.

Таблица 34

Исходная характеристика пациентов, включенных в обсервационное исследование

Показатель	**Всего (n=324)**	**пол**		**P** (U-критерий Манна-Уитни)
		ж (n=203)	**м (n=121)**	
Возраст (лет)	65,0 [54,5; 72,0]	68,0 [59,0; 77,7]	57,0 [48,0; 68,0]*	**<0,001**
ИМТ(кг/кв.м)	30,5 [26,9; 33,5]	30,8 [26,5; 33,9]	30,0 [27,7; 32,7]	>0,05
Мочевая кислота(мкмоль/л)	308,5 [248,0; 382,0]	285,0 [224,0; 340,7]	365,0 [306,7; 446,2]*	**<0,001**
Гликемия натощак (ммоль/л)	6,0 [5,3; 7,1]	6,0 [5,2; 7,2]	6,0 [5,4; 7,0]	>0,05
Креатинин крови (мкмоль/л)	89,0 [77,0; 100,5]	85,0 [74,0; 94,7]	98,0 [87,7; 105,0]*	**<0,001**
СКФ (мл/мин/1,73 м^2)	66,7 [56,3; 78,5]	61,8 [52,8; 73,9]	74,2 [65,6; 86,7]*	**<0,001**
Триглицериды (ммоль/л)	1,6 [1,2; 2,1]	1,5 [1,1; 2,1]	1,6 [1,4; 2,5]*	**0,002**
ЛПНП (ммоль/л)	2,9 [2,2; 3,5]	3,0 [2,2; 3,5]	2,8 [2,2; 3,3]	>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,2 [1,1; 1,5]	1,34 [1,2; 1,6]	1,1 [0,9; 1,2]*	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами (U-критерий Манна-Уитни).

Медиана возраста группы в начале наблюдения 65 [54,5;72] лет, женщины на 16% старше мужчин (p <0,001). По ИМТ, уровню гликемии натощак, ЛПНП гендерных различий не было. Остальные лабораторные параметры различались в соответствии с половозрастными закономерностями: у мужчин был выше УМКС на 28,1% (p<0,001), ТГ на 6,6%, креатинин на 15,3% (p<0,001), СКФ на 20,1% (p<0,001) и ниже уровень ЛПВП на 17,9% (p<0,001).

Таблица 35

Распространенность основных хронических неинфекционных заболеваний в обследованной группе

	Всего (n=324)	**ж (n=203)**	**м (n=121)**	**P** (критерий χ^2 Пирсона)
		Абс. (%)	**Абс. (%)**	
АГ(I10-15)	278 (85,8%)	173 (85,2%)	105 (86,8%)	>0,05
ИБС (I25)	54 (16,7%)	25 (12,3%)	29 (24,0%) *	**0,006**
Стенокардия (I20)	94 (29,0%)	67 (33,0%)	27 (22,3%) *	**0,040**
ХСН (I50)	9 (2,8%)	5 (2,5%)	4 (3,3%)	>0,05
СД2 (E11)	149 (46,0%)	101 (49,8%)	48 (39,7%)	>0,05
Онкопатология (C)	27 (8,3%)	23 (11,3%)	4 (3,3%) #	**0,011**
ОА (M15-19)	81 (25,0%)	52 (25,6%)	29 (24,0%)	>0,05
Подагра (M10)	55 (17,0%)	18 (8,9%)	37 (30,6%) *	**<0,001**
ХБП (N18-19)	25 (7,7%)	16 (7,9%)	9 (7,4%)	>0,05
МКБ (N20-21)	29 (9,0%)	14 (6,9%)	15 (12,4%)	>0,05
МАЖБП (K76)	46 (14,2%)	17 (8,4%)	29 (24,0%)*	**<0,001**

Примечание: статистически значимые различия между мужчинами и женщинами отмечены знаком * - (критерий χ^2 Пирсона), знаком # - точный метод Фишера

У большинства больных имелась сопутствующая патология, распространенность которой представлена в таблице 35. Наиболее частыми заболеваниями были: артериальная гипертензия (86%), сахарный диабет 2 типа (46%), остеоартриты (25%), встречаемость которых была сопоставима между мужчинами и женщинами. Гендерные различия отмечались в преобладании у мужчин подагры в 3,4 раза ($p<0,001$), МАЖБП в 2,9 раза ($p<0,001$), ХИБС в 2 раза ($p=0,006$), а у женщин – стенокардии в 1,5 раза ($p=0,04$), онкологических заболеваний в 3,4 раза ($p=0,011$).

Распространенность классов уремии представлена в таблице 36. По частоте встречаемости ГУ лидировали мужчины в 2,5 раза ($p<0,001$), а оптимального уровня – женщины в 2,7 раза ($p<0,001$).

Анализировали динамику уровней МК и смену классов уремии, диагностику новых случаев ХНИЗ в подгруппах мужчин и женщин.

Таблица 36

Распространенность основных классов уремии у пациентов, включенных в обсервационное исследование

Уремия	**Всего** (n=324)	**пол**		**P** (критерий χ^2 Пирсона)
		ж (n=203)	**м (n=121)**	
гипоУ	7 (2,2%)	5 (2,5%)	2 (1,7%)	**<0,001**
ННУ	19 (5,9%)	15 (7,4%)	4 (3,3%)	
ОУ	126 (38,9%)	103 (50,7%)	23 (19,0%)	
ВНУ	68 (21,0%)	38 (18,7%)	30 (24,8%)	
ГУ	104 (32,1%)	42 (20,7%)	62 (51,2%)	

Примечание: статистически значимые различия отмечены знаком * - (критерий χ^2 Пирсона)

Через год от начала наблюдения соотношение классов уремии принципиально не изменилось. Абсолютные значения лиц с разными УМКС представлены на рисунке 20.

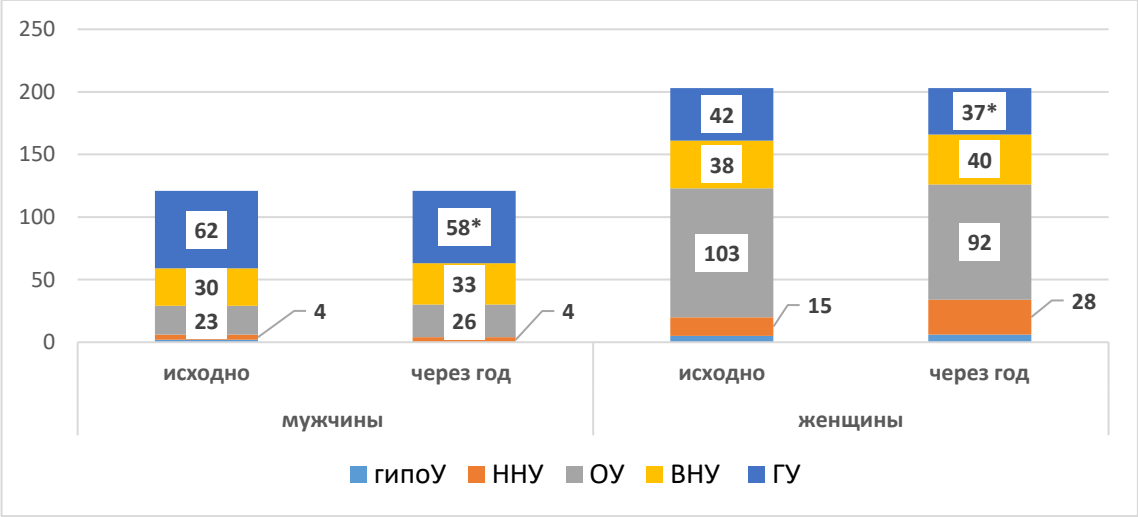


Рис. 20. Динамика соотношения классов уремии у мужчин и женщин за год наблюдения

Регистрация новых случаев основных ХНИЗ у мужчин и женщин с указанием исходного класса уремии представлена в таблице 37. По большинству заболеваний частота новых случаев была сопоставима между группами за исключением ХБП, новых случаев которой у мужчин в период наблюдения не было зарегистри-

ровано, а у женщин зафиксировано 8 случаев, и остеоартрита, впервые диагностированного в год наблюдения у женщин в 1,4 раза чаще, чем у мужчин (критерий χ^2 Пирсона; $p < 0,05$).

Таблица 37

Регистрация новых случаев ХНИЗ в течение одного года наблюдения у мужчин и женщин

	Мужчины (N=121)		Женщины (N=203)	
Нозология	Всего Абс (%)	Исходный класс уремии	Всего Абс (%)	Исходный класс уремии
Артериальная гипертензия (I10-15)	4 (3,3%)	1 (ГУ) 1 (ВНУ) 1 (ННУ)	7 (3,4%)	3 (ГУ) 2 (ВНУ) 1 (ОУ) 1 (гипоУ)
ИБС (I25)	3 (2,5%)	2 (ГУ) 1(гипоУ)	7 (3,4%)	2 (ГУ) 1 (ВНУ) 4 (ОУ)
Стенокардия (I20)	2 (1,7%)	1 (ВНУ) 1 (гипоУ)	6 (3%)	3 (ГУ) 1 (ВНУ) 2 (ОУ)
ХСН (I50)	3 (2,5%)	3 (ГУ)	4 (2%)	1 (ГУ) 3 (ОУ)
Сахарный диабет 2 типа (E11)	4 (3,3%)	4 (ГУ)	6 (3%)	3 (ГУ) 1 (ВНУ) 2 (ОУ)
Онкопатология (C)	1 (0,8%)	1 (ГУ)	8 (3,9%)	1 (ГУ) 1 (ВНУ) 4 (ОУ) 2 (ННУ)
ОА (M15-19)	35 (28,9%)	23 (ГУ) 7 (ВНУ) 2 (ОУ) 2 (ННУ) 1 (гипоУ)	**82 (40,4%)***	17 (ГУ) 15 (ВНУ) 43 (ОУ) 6 (ННУ) 1 (гипоУ)
Подагра (M10)	2 (1,7%)	2 (ГУ)	3 (1,5%)	1 (ГУ) 2 (ОУ)
ХБП (N18-19)	0	0	**8 (3,9%)***	2 (ГУ) 4 (ОУ) 2 (ННУ)
МКБ (N20-21)	4 (3,3%)	1 (ГУ) 2 (ОУ)	7 (3,4%)	1 (ГУ) 1 (ВНУ) 4 (ОУ) 1 (ННУ)
МАЖБП (K76)	6 (5%)	2 (ГУ) 1 (ВНУ) 1. (ОУ)	7 (3,4%)	3 (ГУ) 1 (ВНУ) 3 (ОУ)

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия между мужчинами и женщинами (критерий χ^2 Пирсона; $p < 0,05$)

Суммарное количество вновь зарегистрированных случаев ХНИЗ у мужчин составило 64 (53% группы), у женщин – 145 (71% группы). Число новых случаев любых ХНИЗ в зависимости от наличия ГУ у мужчин и женщин представлено на рисунке 21.

Новые случаи ХНИЗ регистрировались у 68% мужчин с исходной ГУ против 37% пациентов без ГУ ($\chi 2 = 11,25$; $p<0,001$), а у женщин данное соотношение составило 88% против 67% ($\chi 2 = 7,21$; $p<0,008$). Также у мужчин статистически значимая разница выявления новых случаев ХНИЗ отмечалась в зависимости от наличия или отсутствия оптимального УМКС: при ОУ всего у 26% пациентов регистрировались новые ХНИЗ против 59% лиц, не имевших исходно ОУ ($\chi 2 = 8,19$; $p<0,005$). У женщин, в группе которых преобладал ОУ, такой зависимости не было.



Рис. 21. Число новых случаев ХНИЗ, зарегистрированных в течение года наблюдения у мужчин и женщин в зависимости от наличия гиперурикемии (* - статистически значимые различия внутри групп между пациентами с ГУ и без ГУ; критерий $\chi 2$ Пирсона, $p <0,05$)

Корреляционный анализ Спирмена проведен для оценки сопряженности динамики основных метаболических лабораторных параметров с динамикой абсолютных значений УМКС и динамикой классов уремии. Статистически значимая обратная слабая взаимосвязь определена только для параметра рСКФ: коэффициенты корреляции с направленностью изменения классов уремии составили -0,24 у женщин, -0,32 у мужчин и -0,27 в объединенной группе мужчин и женщин (а для

динамики абсолютных значений УМКС и рСКФ очень слабая обратная взаимосязь обнаружена лишь у женщин ($r=-0,18$; $p<0,05$).

Таким образом, наличие гиперурикемии взаимосвязано с более высокой частотой регистрации новых случаев ХНИЗ у мужчин в 1,8 раза ($p<0,001$), а у женщин в 1,3 раза ($p<0,008$). При исходном оптимальном уровне мочевой кислоты в сыворотке крови у мужчин новые случаи ХНИЗ в течение года наблюдения фиксируются в 2,3 реже, чем при его недостижении.

Глава IV. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ГИПЕРУРИКЕМИИ С ВЕГЕТАТИВНО-СОСУДИСТЫМ ДИСБАЛАНСОМ

Особенности вегетативно-сосудистого баланса в зависимости от наличия ГУ проанализированы у 458 пациентов, обследованных на программно-аппаратном комплексе Марвэл1. Клинико-лабораторная характеристика пациентов представлена в таблице 38. Были обследованы 203 женщины (возраст 47 [43; 52] лет) и 255 мужчин (возраст 47 [42; 53] лет).

Таблица 38

Клинико-лабораторная характеристика обследованных на МАРВЭЛ1

Показатель	Всего	Женщины	Мужчины	P
Численность (n)	458	203	255	
Возраст (лет)	47,0 [42,0; 52,0]	47,0 [43,0; 52,0]	47,0 [42,0; 53,0]	>0,05
ИМТ (кг/кв.м)	28,9 [24,7; 32,2]	26,0 [22,9; 30,5]	30,5 [26,9;33,1]*	**<0,001**
Мочевая кислота (мкмоль/л)	314,0 [249,0; 357,0]	246,0 [172,0;301,0]	345,0 [314,0;399,0]*	**<0,001**
Гликемия натощак (ммоль/л)	5,1 [4,6; 5,6]	4,8 [4,5; 5,2]	5,3 [4,8; 5,8]*	**<0,001**
ЛПНП (ммоль/л)	3,0 [2,3; 3,6]	2,9 [2,3; 3,6]	3,1 [2,3; 3,7]	>0,05
ЛПВП (ммоль/л)	1,3 [1,1; 1,6]	1,5 [1,2; 1,8]	1,2 [1,0; 1,6]*	**0,001**
Триглицериды (ммоль/л)	1,3 [0,9; 1,8]	1,1 [0,8; 1,5]	1,5 [1,1; 2,0]*	**<0,001**
МИ	4,7 [3,1; 8,4]	3,7 [2,5; 6,2]	6,1 [3,8; 10,1]*	**<0,001**
Креатинин крови (мкмоль/л)	83,0 [77,0; 91,0]	77,0 [70,0; 82,0]	89,0 [81,0; 97,7]*	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия между группами мужчин и женщин (p≤0,001) (критерий U Манна-Уитни).

Подгруппы мужчин и женщин были сопоставимы по возрасту, а большинство метаболических характеристик у мужчин были менее благоприятными: ИМТ (+17%; p <0,001), концентрация в сыворотке крови мочевой кислоты (+40%; p <0,001), глюкозы натощак (+10,4%; p <0,001), ЛПВП (-20%; p=0,001), триглицеридов (+36,4%; p=0,001). Расчетный метаболический индекс у мужчин был выше, чем у женщин на 65% (p <0,001), а содержание креатинина в крови закономерно для пола было больше на 15,6% (p <0,001).

4.1. Метаболический и вегетативно-сосудистый статус обследованных пациентов в зависимости от уровня мочевой кислоты в крови

Клинико-лабораторная характеристика женщин и мужчин, прошедших обследование на программно-аппаратном комплексе МАРВЭЛ1, в зависимости от уровня МК в сыворотке крови представлена в таблицах 39 и 40 соответственно.

Таблица 39

Клинико-лабораторная характеристика женщин, обследованных на МАРВЭЛ1, в зависимости от УМКС

Показатель	**гиперурикемия ≥ 360 мкмоль/л**		**P**
	Нет (n=185)	**Есть (n=17)**	
Возраст (лет)	47,0 [42,0; 52,0]	51,0 [48,2; 57,5]*	**0,004**
ИМТ (кг/кв.м)	25,8 [22,8; 29,4]	31,2 [26,2; 36,5]*	**0,001**
МК, мкмоль/л	240,2 [168,5; 282,9]	387,7 [365,2; 437,6]*	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	4,8 [4,4; 5,1]	5,7 [5,2; 6,2]*	**<0,001**
ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,3; 3,5]	3,6 [3,2; 4,2]*	**0,002**
ЛПВП, ммоль/л	1,5 [1,2; 1,8]	1,4 [1,0; 1,7]	> 0,05
Триглицериды, ммоль/л	1,0 [0,8; 1,4]	1,4 [1,2; 1,6]*	**0,002**
МИ	3,5 [2,4; 5,5]	6,2 [4,8; 8,8]*	**<0,001**
Креатинин, мкмоль/л	76,8 [69,8; 81,1]	86,1 [77,2; 89,5]*	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия между подгруппами ГУ и НУ (U критерий Манна-Уитни)

Доля женщин с ГУ в данном фрагменте работы составила 8,3%. У них определялись статистически значимые различия в сравнении с НУ по следующим характеристикам: возраст (+8,5%; p=0,004), ИМТ (+20,9%; p=0,001), гликемия натощак (+18,8%; p <0,001), ЛПНП (+28,5%; p=0,002), триглицериды (+40%; p=0,002), МИ (+77,1%; p<0,001), креатинин (+12,1%; p <0,001).

Таблица 40

Клинико-лабораторная характеристика мужчин, обследованных на МАРВЭЛ1, в зависимости от УМКС

Показатель	**Гиперурикемия ≥ 360 мкмоль/л**		**P** (U критерий Манна-Уитни
	Нет (n=159)	**Есть (n=96)**	
Возраст (лет)	46,0 [42,0; 51,0]	50,0 [42,0; 55,0]*	**0,032**
ИМТ (кг/кв.м)	29,4 [25,6; 31,7]	31,9 [30,3; 34,4]*	**<0,001**
МК, мкмоль/л	322,0 [299,2; 342,0]	413,0 [391,0; 450,5]*	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,6; 5,5]	5,9 [5,4; 6,4]*	**<0,001**
ЛПНП, ммоль/л	2,9 [2,2; 3,5]	3,3 [2,8; 3,9]*	**<0,001**
ЛПВП, ммоль/л	1,3 [1,1; 1,6]	1,1 [0,9; 1,4]*	**<0,001**
Триглицериды, ммоль/л	1,3 [0,9; 1,9]	1,7 [1,3; 2,2]*	**<0,001**
МИ	4,7 [3,4; 7,7]	8,9 [5,6; 13,4]*	**<0,001**
Креатинин, мкмоль/л	87,5 [80,2; 94,0]	92,0 [86,0; 99,0]*	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия между подгруппами ГУ и НУ

Доля мужчин с ГУ составила 37,6%, у них относительно пациентов подгруппы НУ определялись статистически значимые различия по всем характеристикам: возраст (+8,6%; p=0,032), ИМТ (+ 8,5%; p<0,001), гликемия натощак (+20,4%; p <0,001), ЛПНП (+13,8%; p <0,001), триглицериды (+30,7%; p <0,001), МИ (+89,4%; p <0,001), креатинин (+5,1%; p<0,001).

В таблице 41 представлены данные о частоте встречаемости основных ХНИЗ у обследованных женщин и мужчин в зависимости от УМКС.

Таблица 41

Распространенность метаболических нарушений и коморбидных заболеваний (%) у мужчин и женщин в зависимости от УМКС

	Женщины (n=203)		p	Мужчины (n=255)		p
	НУ (n=186)	ГУ (n=17) %		Нет ГУ (n=159) %	ГУ (n=96) %	
Ожирение(E66) Абс (%)	46 (24,6%)	11 (64,7%)*	**0,001**	47 (29,6%)	65 (67,7%)*	**<0,001**
АГ (I10-15) Абс (%)	44 (23,8%)	13 (76,5%)*	**<0,001**	75 (47,2%)	70 (72,9%)*	**<0,001**
СД2 (E11) Абс (%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)	**<0,001**	9 (5,7%)	8 (8,3%)	>0,05
ОА (M15-19) Абс (%)	35 (18,9%)	11 (64,7%)*	**<0,001**	23 (14,5%)	25 (26,0%)*	**0,022**
Подагра (M10) Абс (%)	0 (0,0%)	3 (17,6%)*	**<0,001**	7 (4,4%)	4 (4,2%)*	>0,05
МАЖБП (K76) Абс (%)	12 (6,5%)	1 (5,9%)	>0,05	27 (17,0%)	34 (35,4%)	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах мужчин и женщин в зависимости от наличия ГУ (критерий χ^2 Пирсона и точный критерий Фишера (для таблиц 2х2 с ожидаемыми частотами <5).

У женщин с ГУ чаще встречались ожирение в 2,6 раза (p=0,001), АГ в 3,2 раза (p<0,001), ОА в 3,4 раза (p<0,001). В группе ГУ также присутствовали 3 пациентки с СД2 и подагрой, а в более многочисленной группе НУ данных заболеваний не было зарегистрировано. Мужчины с ГУ характеризовались преобладанием ожирения в 2,3 раза (p<0,001), АГ в 1,5 раза (p <0,001), ОА в 1,8 раз (p=0,022), МАЖБП в – 2,1 раза (p<0,001). По числу больных СД2 и подагрой группы мужчин с ГУ и НУ были сопоставимы.

Характеристика основных вегетативно-сосудистых характеристик в их абсолютных числовых значениях у женщин и мужчин в зависимости от УМКС представлена в таблицах 42 и 43.

Снижение общей активности вегетативной нервной системы (ВНС акт-сть общ) при ГУ у женщин имело лишь тенденцию без статистической значимости, а

у мужчин было значимо (-27,6%; p=0,001). Общая активность ВНС при ГУ уменьшалась прежде всего за счет снижения реактивности парасимпатической нервной системы (ПСНС акт-сть) статистически значимо у мужчин на 35,8% (p <0,001) по сравнению с группой НУ.

Показатели, отражающие вариабельность сердечного ритма в покое, статистически значимо хуже были у мужчин с ГУ: традиционная электрофизиологическая оценка по SDANN (среднего стандартного отклонения сердечного цикла) была у них ниже на 13% (p=0,001).

Таблица 42

Вегетативный статус у женщин и мужчин в зависимости от УМКС

Показатель	Женщины (n=203)		P	Мужчины (n=255)		p
	НУ (n=186)	ГУ (n=17)		НУ (n=159)	ГУ (n=96)	
Общие характеристики вегетативной регуляции в покое						
ВНС акт-сть общ ($мс^2$)	1175,0 [698,5; 2209,2]	742,0 [484,0; 1497,2]	>0,05	1320,0 [731,0; 2231,2]	955,5 [521,5; 1436,5]*	**0,001**
ПСНС акт-сть ($мс^2$)	311,0 [185,0; 550,5]	236,0 [120,2; 396,0]	>0,05	280,0 [189,5; 507,0]	205,5 [151,5; 334,5]*	**<0,001**
SDANN (мс)	41,0 [33,0; 55,0]	36,0 [27,5; 46,0]	>0,05	42,0 [33,0;55,0]	36,5 [27,5;44,0]*	**0,001**
ФПГ_НЧА ($мс^2$)	40,0 [28,7; 55,0]	48,0 [37,2; 58,5]	>0,05	38,0 [32,0; 48,7]	46,0 [35,0;59,5]*	**<0,001**
ФПГ_ИР ($мс^2$)	431,0 [363,7; 500,5]	544,0[453; 658,7]*	**< 0,001**	475,0[427; 528,5]	538,5 [485,5; 592,0]*	**<0,001**
Вегетативная регуляция при функциональных пробах						
Проба Вальсальвы	1,6 [1,4; 1,8]	1,8 [1,2; 1,8]*	**0,041**	1,6 [1,4; 1,9]	1,6 [1,4; 1,8]	>0,05
RR (30/15)	1,1 [1,0; 1,2]	1,0 [1,0; 1,1]*	**0,048**	1,1 [1,0; 1,2]	1,1 [1,0; 1,1]	>0,05

Примечание: знаком * отмечены статистические различия в подгруппах мужчин и женщин в зависимости от наличия ГУ (U-критерий Манна-Уитни)

Фотоплетизмографический маркер низкочастотной активности (ФПГ_НЧА) был выше у мужчин с ГУ на 21% (p<0,001), в то время как у женщин данный показатель были сопоставим между подгруппами НУ и ГУ.

Фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности (ФПГ_ИР), рассчитываемый программой на основании анализа всех трех частот спектрального анализа спектра ФПГ, интегрирующий соотношения симпатической (очень низкая и низкая частота) и парасимпатической (высокая частота) активности, при ГУ был повышен и у женщин (+31,4; p<0,001), и у мужчин (+12,4; p<0,001).

Вегетативная регуляция при проведении функциональных проб статистически значимо различалась в группах НУ и ГУ только у женщин. У женщин с ГУ показатель пробы Вальсальвы был на 14,2% (p=0,041), вариабельность RR на 10% (p=0,048) ниже по сравнению с НУ.

Таблица 43

Сосудистый статус у женщин и мужчин в зависимости от УМКС

Показатель	Женщины (n=203)		P	Мужчины (n=255)		p
	НУ (n=186)	ГУ (n=17)		НУ (n=159)	ГУ (n=96)	
Макрососудистые характеристики						
ФПГ_ИА	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,6]	>0,05	0,4 [0,3; 0,5]	0,4 [0,3; 0,5]*	**0,004**
ФПГ_СТ	0,4 [0,3; 0,6]	0,4 [0,3; 0,6]	>0,05	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]*	< **0,001**
АЖ	47,0 [33,0; 56,0]	53,0 [35,0; 68,0]	>0,05	45,0 [29,0; 53,0]	50,0 [38,0; 58,0]*	**0,003**
ЦАоД (ммHg)	104,0 [94,0; 116,3]	110,0 [97,0; 123,0]	>0,05	103,0 [91,0; 12,0]	109,0 [101,0;120,0] *	< **0,001**
АоЖ (%)	59,0 [52,8; 76,00]	59,0 [48,5; 77,3]	>0,05	50,0 [38,3;57,0]	57,0 [48,0; 61,0]*	< **0,001**
СРПВ (см/с)	1011,0 [964,0; 1153,7]	995,0 [970,0; 1484,5]	>0,05	995,0 [949,0; 1047,2]	987,0 [925,5; 1034,0]	> 0,05
Интегральные расчетные показатели программы						
Кардиометаболический риск,%	29,0 [20,0; 36,0]	38,0 [32,7; 50,2]*	< **0,001**	27,8± 11,3	37,9 ±10,9*	< **0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистические различия в подгруппах мужчин и женщин в зависимости от наличия ГУ (U-критерий Манна-Уитни)

Статистически значимые различия между НУ и ГУ по макрососудистым характеристикам преобладали у мужчин. У мужчин в группе ГУ были повышены фотоплетизмографические маркеры индекса аугментации (ФПГ_ИА) на 12,8%

(p=0,015), сосудистого тонуса (ФПГ_СТ) на 33,3% (p<0,001), артериальной жесткости (АЖ) на 15,6% (p=0,003), ЦАоД (ммHg) на 8,7% (p<0,001), АоЖ на 15,5% (p<0,001). СРПВ (м/с) статистически значимо не отличалась между группами НУ и ГУ ни у женщин, ни у мужчин.

Итоговым значением в протоколе Марвэл1 является расчетный показатель кардиометаболического риска. В группе ГУ данный параметр был статистически значимо выше по сравнению с НУ как у женщин (+36,1%, p<0,001), так и мужчин (+36,3, p<0,001).

Доля женщин и мужчин с нормальными параметрами ВНС и сосудистого статуса в зависимости от УМКС представлена в таблице 44.

Таблица 44

Доля женщин и мужчин с нормальными характеристиками ВНС и сосудистого статуса в зависимости от УМКС

Показатель	Женщины (n=203)		p	Мужчины (n=255)		p
	НУ (n=186) %	ГУ (n=17) %		НУ (n=159) %	ГУ (n=96) %	
ВНС акт-сть общ ($мс^2$)	69,7	41,2*	**< 0,001**	71,1	60,4	>0,05
ПСНС акт-сть ($мс^2$)	53,0	47,1	>0,05	45,9	33,1*	**<0,001**
Вариабельность RR	55,1	47,1	>0,05	57,9	43,8*	**<0,001**
ФПГ_ИР ($мс^2$)	38,9	5,9*	**< 0,001**	18,2	2,1*	**<0,001**
ФПГ_НЧА ($мс^2$)	39,5	17,6	>0,05	30,2	10,4*	**<0,001**
проба Вальсальвы	85,4	52,9*	**< 0,001**	83,6	82,3	>0,05
RR (30/15)	35,7	11,8*	**< 0,001**	37,1	27,1	>0,05
АЖ	49,2	29,4	>0,05	52,2	35,4*	**<0,001**
ФПГ_ИА	55,7	35,3	>0,05	61,0	42,7*	**<0,001**
ФПГ_СТ	50,8	41,2	>0,05	80,5	63,5*	**<0,001**
ЦАоД (ммHg)	80,0	70,6	>0,05	86,2	76,0*	**<0,001**
АоЖ (%)	70,8	70,6	>0,05	91,2	86,5	>0,05
СРПВ (см/с)	93,5	82,4	>0,05	98,1	92,7*	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах в зависимости от уровня урикемии (критерий χ^2 Пирсона, p<0,05).

У женщин в группе НУ по сравнению с ГУ статистически значимое преобладание нормальных параметров ВНС и сосудистого статуса отмечено по следующим изучаемым характеристикам: активность ВНС в 1,6 раза (p<0,001), ФПГ_ИР ($мс^2$) в 5,6 раза (p<0,001), проба Вальсальвы в 1,6 раза (p<0,001), проба RR(30/15) в 3 раза (p<0,001).

Мужчины с НУ по сравнению с ГУ отличались статистически значимо следующими лучшими характеристиками ВНС и сосудистого статуса: нормальные уровни активности ПСНС в 1,4 раза, (p<0,001), вариабельности сердечного ритма в 1,3 раза, (p<0,001), ФПГ_ИР в 8,6 раза, (p<0,001), ФПГ_НЧА в 2,9 раза, (p<0,001), АЖ в 1,5 раза (p<0,001), ФПГ_ИА в 1,4 раза (p<0,001), ФПГ_СТ в 1,3 раза (p<0,001), ЦАоД в 1,1 раза (p <0,001), СРПВ в 1,1 раза (p<0,001). Статистически значимых различий в группах НУ и ГУ у женщин и мужчин не зарегистрировано по параметру АоЖ.

Итак, при наличии ГУ у женщин реже определялись нормальные показатели общей активности ВНС и функциональных тестов Вальсальвы и RR(30/15), а у мужчин – парасимпатической НС и характеристик сосудистого статуса (АЖ, ФПГ_ИА, ФПГ_СТ, ЦАоД, СПВР) относительно лиц с уровнем МК < 360 мкмоль/л.

Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена между вегетативно-сосудистыми характеристиками и УМКС, результаты которого представлены в таблице 45.

Таблица 45

Взаимосвязи УМКС с фотоплетизмографическими и электрофизиологическими маркерами вегетативно-сосудистого баланса

	Коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r)	
Показатель	мужчины	женщины
ВНС акт-сть общ (мс2)	**-0,217****	-0,06
ПСНС акт-сть (мс2)	**-0,246****	-0,09
ФПГ_ИР (мс2)	**0,409****	**0,437****
ФПГ_НЧА (мс2)	**0,272****	**0,302****
ФПГ_СТ	**0,304****	0,02
RR(30/15)	-0,121	**-0,228****
АЖ	**0,153***	0,12
ФПГ_ИА	**0,148***	0,107
ФПГ_СТ	**0,304****	0,02
ЦАоД (ммHg)	**0,258****	0,09
АоЖ (%)	**0,301****	0,02
Кардиометаболический риск (%)	**0,420****	**0,306****

** — p <0,05; ** — p <0,01*

У мужчин выявлены корреляционные связи УМКС с большинством вегетативно-сосудистых параметров: прямые умеренной силы с ФПГ маркерами инсулинорезистентности (r=0,41; p<0,01), сосудистого тонуса (r=0,30; p<0,01), аортальной жесткости (r=0,30; p<0,01), с кардиометаболическим риском (r=0,42; p<0,01); прямые слабые с ФПГ маркерами низкочастотной активности (r=0,27; p<0,01), жесткости периферических артерий (r=0,153; p<0,05), индекса аугментации (r=0,14; p<0,05), центрального аортального давления (r=0,26; p<0,01) и обратные слабые с общей активностью ВНС (r=-0,22; p<0,01) и парасимпатической активностью (r=-0,25; p<0,01). У женщин взаимосвязей с УМКС было существенно меньше: прямые умеренной силы с ФПГ маркерами инсулинорезистентности (r=0,44; p<0,01) и низкочастотной активности (r=0,30; p<0,01), с кардиометаболическим риском (r=0,31; p<0,01) и обратная слабая с пробой RR(30/15) (r=-0,23; p<0,01).

Таблица 46

Распространенность выявления инсулинорезистентности в зависимости от УМКС

Параметр (%)	ВСЕГО (n=458)		Женщины (n=203)		Мужчины (n=255)	
	Нет ГУ (n=345)	ГУ (n=113)	Нет ГУ (n=186)	ГУ (n=17)	Нет ГУ (n=159)	ГУ (n=96)
Аномальный ФПГ_ ИР/ n (%)	223 (64,6)	110 (97,3)*	113 (60,8)	16 (94,1)*	130 (81,8)	94 (97,9)*
ИРми /n (%)	79 (22,9)	71 (62,8)*	32 (17,2)	6 (35,3)	47 (29,6)	65 (67,7)*
Гипергликемия натощак, исключая СД/ n (%)	10 (2,9)	44 (38,9)*	5 (2,7)	4 (23,5)*	5 (3,1)	40 (41,7)*
СД2/ n (%)	9 (2,6)	11 (9,7)*	0 (0)	3 (17,6)*	9 (5,7)	8 (8,3)

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах в зависимости от наличия ГУ (критерий χ^2 Пирсона, p <0,01).

В связи с выявлением различий по параметру ФПГ_ИР в зависимости от наличия ГУ, а также наиболее сильной корреляционной ранговой связи между данным параметром и УМКС как у мужчин, так и у женщин, далее было проведено сопоставление распространенности патологических уровней суррогатных маркеров инсулинорезистентности (ФПГ_ИР и ИРми) и её клинической реализации в виде гипергликемии натощак (ГГН) и СД2 в зависимости от уровня мочевой кислоты и пола. Результаты представлены в таблице 46.

Частота повышенного уровня ФПГ_ИР была высокой у всех обследованных пациентов, как у женщин, так и мужчин, но при этом статистически значимо чаще данный маркер ИР встречался при ГУ по сравнению с НУ в целом по группе - в 1,5 раза (p <0,001), у женщин – в 1,5 раза (p=0,006), у мужчин – в 1,2 раза (p <0,001).

Выявление инсулинорезистентности по МИ (ИРми) в целом у пациентов с ГУ было в 2,7 раза чаще по сравнению с НУ (p<0,001). У женщин с ГУ данный показатель в 2,1 раза превышал аналогичный в группе НУ, но лишь с тенденцией к статистической значимости (p=0,09). У мужчин с ГУ зафиксированы статистически значимые различия в частоте ИРми с преобладанием в 2,3 раза по сравнению с НУ (p<0,001).

Гипергликемия натощак при отсутствии установленного диагноза СД в целом по группе при ГУ встречалась в 13,4 раза чаще (p<0,001), при этом у женщин в 8,7 раза (p<0,001), а у мужчин в 13,4 раза (p<0,001) чаще.

Распространенность СД2 была небольшой в обследованном на Марвэл1 контингенте, но при ГУ у обоих полов она была больше, чем при НУ в 3,7 раза (p<0,001), при этом у женщин случаи СД2 зарегистрированы только при ГУ, а у мужчин статистически значимых различий по распространенности данного заболевания не было.

С целью оценки прогностической ценности УМКС для выявления вероятности инсулинорезистентности по ФПГ маркеру выполнено сравнение характерологических ROC-кривых для бинарной переменной «ФПГ_ИР», классифицируемой как нормальный и аномальный уровень, и показателей мочевой кислоты, глюкозы и МИ. Результаты представлены в таблице 47, РОК-кривые – на рисунке 22.

Для показателя «мочевая кислота» значения AUC составили 0,788 у мужчин и 0,707 у женщин, диагностические пороги прогнозирования инсулинорезистентности составили ≥334 и ≥240,9 мкмоль/л соответственно. Показатель «глюкоза» продемонстрировал сопоставимую прогностическую ценность: AUC 0,691 и 0,618 с точками отсечения ≥5,79 и ≥4,58 ммоль/л для мужчин и женщин

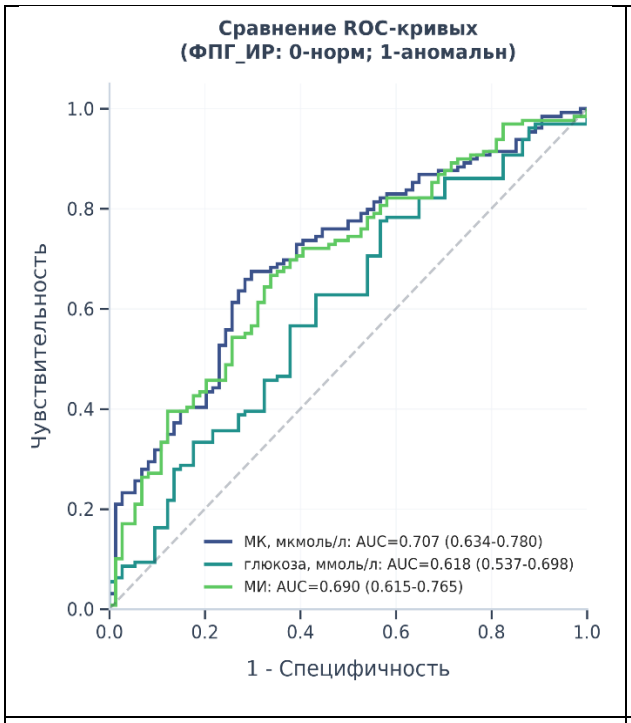
Таблица 47

Основные метрики ROC-анализа для лабораторных параметров в прогнозировании наличия инсулинорезистентности по фотоплетизмографическому маркеру «ФПГ_ИР»

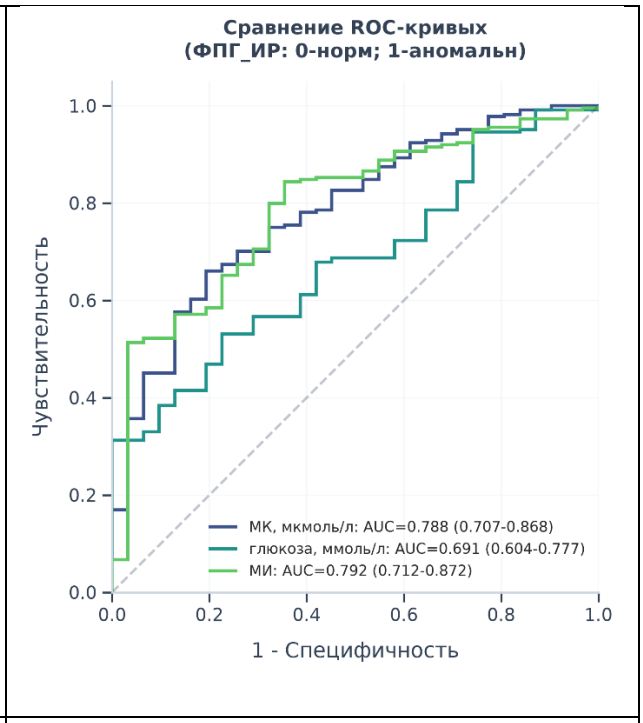
Переменная	**AUC**	**95% ДИ**	**Порог**	**Чувствит.**	**Специф.**	**Уровень Р**
мужчины						
МК, мкмоль/л	0,788	(0,707 – 0,868)	≥ 334,0	66,1%	80,7%	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	0,691	(0,604 – 0,777)	≥ 5,79	31,3%	100,0%	**<0,001**
МИ	0,792	(0,712 – 0,872)	≥ 3,58	84,4%	64,5%	**<0,001**
женщины						
МК, мкмоль/л	0,707	(0,634 – 0,780)	≥ 240,9	67,4%	70,3%	**<0,001**
глюкоза, ммоль/л	0,618	(0,537 – 0,698)	≥ 4,58	77,5%	43,2%	**<0,001**
МИ	0,690	(0,615 – 0,765)	≥ 3,50	66,7%	66,2%	**<0,001**

Примечание: AUC — площадь под ROC-кривой; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал

Метаболический индекс также показал высокую дискриминационную возможность в выявлении инсулинорезистентности и у мужчин (AUC 0,792; порог ≥3,58), и у женщин (AUC 0,690; порог ≥3,5). Парное сравнение ROC-кривых выявило статистически значимую разницу между AUC показателей глюкозы и метаболического индекса у мужчин (p=0,042) и отсутствие различий между ROC-кривыми у женщин. Данный анализ свидетельствует о высокой различающей способности уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, сопоставимым с величиной метаболического индекса в определении инсулинорезистентности как у мужчин, так и у женщин.



А. Женщины



Б. Мужчины

Рис. 22. ROC-кривые, характеризующие прогностическую ценность уровня мочевой кислоты, глюкозы в сыворотке крови и расчетного метаболического индекса для выявления инсулинорезистентности по показателю ФПГ_ИР у женщин (А) и мужчин (Б) соответственно.

Для оценки различающей возможности показателя «мочевая кислота в сыворотке крови» для выявления нарушений периферической регуляции сосудистого тонуса в качестве бинарной классифицируемой переменной для ROC-анализа был выбран параметр «ФПГ_НЧА», имеющий прямую корреляционную связь с УМКС у представителей обоих полов, а в качестве переменной для сравнения дискриминационной способности был выбран метаболический индекс. Результаты анализа представлены в таблице 48, а ROC-кривые на рисунке 23.

Для показателя «мочевая кислота» значения AUC были умеренными и составили 0,668 у мужчин и 0,687 у женщин, диагностические пороги разделения нормальной и повышенной низкочастотной активности определены как ≥339 и ≥247 мкмоль/л соответственно. Метаболический индекс показал умеренную прогностическую значимость в выявлении повышенной низкочастотной активности у мужчин (AUC 0,631; порог ≥ 5,99), а у женщин данный расчетный показатель значимой диагностической роли не играл (AUC 0,554; p>0,05). Парное сравнение ROC-кривых выявило статистически значимую разницу между AUC показателей мочевой

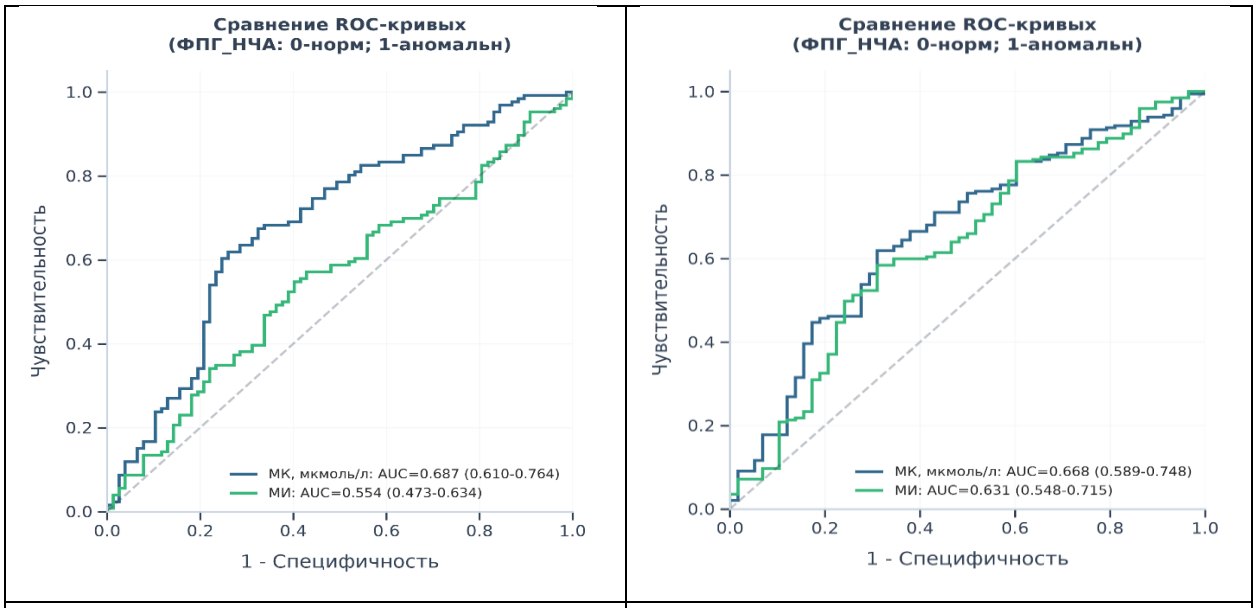
кислоты в сыворотке крови и метаболического индекса у женщин (p=0,003) и отсутствие различий между ROC-кривыми мужчин.

Таблица 48

Основные метрики ROC-анализа для лабораторных параметров в различении повышенной низкочастотной активности по фотоплетизмографическому маркеру «ФПГ_НЧА»

Переменная	AUC	95% ДИ	Порог	Чувствит.	Специф.	Уровень Р
мужчины						
МК, мкмоль/л	0,668	(0,589 – 0,748)	≥ 339,00	61,93%	68,97%	**<0,001**
МИ	0,631	(0,548 – 0,715)	≥ 5,99	58,38%	68,97%	**0,002**
женщины						
МК, мкмоль/л	0,687	(0,610 – 0,764)	≥ 247,00	61,90%	74,03%	**<0,001**
МИ	0,554	(0,473 – 0,634)	≥ 3,69	54,76%	59,74%	**>0,05**

Примечание: AUC — площадь под ROC-кривой; 95% ДИ — 95%-й доверительный интервал



А - Женщины | Б - Мужчины

Рис. 23 ROC-кривые, характеризующие прогностическую ценность уровня мочевой кислоты и расчетного метаболического индекса для выявления повышенной низкочастотной активности по величине фотоплетизмографического маркера ФПГ_НЧА у женщин (А) и мужчин (Б)

Данный анализ свидетельствует об умеренной дискриминационной способности показателя концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови для оценки различения нормальной и аномальной вегетативно-сосудистой периферической регуляции по параметру низкочастотной активности у мужчин и у женщин, при этом

у мужчин диагностическая значимость уровня мочевой кислоты сопоставима с величиной метаболического индекса, а у женщин является более значимым тестом.

4.2. Оценка взаимосвязи гиперурикемии с нарушениями вегетативного и метаболического баланса у мужчин с ожирением

С целью исключения влияния пола, наличия ожирения, сахарного диабета и подагры в комплексной оценке взаимосвязи ГУ с нарушениями вегетативного и метаболического баланса из обследованной группы были выбраны в качестве объекта исследования мужчины работоспособного возраста, отвечающие критериям ожирения 1 и 2 стадии, но без наличия сахарного диабета и/или подагры. Всего таким критериям соответствовали 173 человека, клиническая и лабораторная характеристика которых представлена в таблице 49.

Таблица 49

Клиническая и лабораторная характеристика мужчин с ожирением 1 – 2 стадии без сахарного диабета и подагры

	НУ N=91	Гиперурикемия N=82	p (U-критерий Манна-Уитни)
Возраст (лет)	47,0 [42,0; 51,0]	50,0 [42,0; 55,0]	>0,05
ИМТ (кг/кв.м)	30,2 [27,7; 32,9]	32,1 [30,4; 34,4]*	**0,001**
Мочевая кислота (мкмоль/л)	318,0 [297,2; 340,0]	413,0 [397,0; 451,0]*	**<0,001**
Глюкоза, ммоль/л	4,9 [4,6; 5,4]	5,8 [5,3; 6,3]*	**<0,001**
ЛПНП, ммоль/л	3,1 [2,3; 3,6]	3,3 [2,8; 3,9]*	**0,022**
ЛПВП, ммоль/л	1,2 [0,9; 1,6]	1,1 [0,9; 1,4]*	**0,012**
Триглицериды, ммоль/л	1,5 [1,1; 1,9]	1,8 [1,3; 2,2]*	**0,038**
МИ	5,7 [3,6; 8,6]	8,9 [5,3; 12,9]*	**<0,001**
Креатинин, мкмоль/л	88,3 [81,0; 95,0]	91,5 [86,0; 99,0]	**0,017**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах в зависимости от наличия ГУ (U-критерий Манна-Уитни, p <0,05).

Различий по возрасту между подгруппами ГУ и НУ не было, а ИМТ при ГУ был на 6,3% (p=0,001) выше, несмотря на то что все пациенты соответствовали критериям хронического заболевания, ассоциированного с ожирением. Основные рутинные биохими-

ческие параметры при ГУ сохраняли направление, описанное в основной когорте: гликемия натощак +18,4% (p<0,001), ЛПНП +6,4% (p=0,022), ТГ +20% (p=0,038), ЛПВП -8,3% (p=0,012), МИ +56,1% (p<0,001), креатинин +3,6% (p=0,017).

Таблица 50

Характеристика вегетативного и сосудистого статуса мужчин с ожирением 1 – 2 стадии без сахарного диабета и подагры

	Нет ГУ N=91	Гиперурикемия N=82	P (U-критерий Манна-Уитни)
ВНС акт-сть общ (мс2)	1256,0 [673,8; 2128,0]	990,0 [519,0; 1472,0]	>0,05
ПСНС акт-сть (мс2)	251,0 [171,8; 473,5]	211,0 [137,0; 360,0]*	**0,026**
SDANN (мс)	41,0 [30,2; 55,0]	37,0 [27,0; 45,0]	>0,05
ФПГ_НЧА (мс2)	37,0 [32,2; 50,7]	46,0 [35,0; 59,0]*	**0,003**
ФПГ_ИР (мс2)	497,0 [453,5; 543,7]	541,5 [492,0; 598,0]*	**<0,001**
ФПГ_СТ	0,3 [0,2; 0,4]	0,4 [0,3; 0,5]*	**0,005**
ЦАоД (ммHg)	104,0 [94,0; 117,0]	110,0 [102,0; 120,0]*	**0,017**
АоЖ (%)	51,0 [39,3; 58,8]	56,5 [48,0; 62,0]*	**0,005**
ФПГ_ИА	0,4 [0,3; 0,5]	0,5 [0,3; 0,5]	>0,05
АЖ	48,0 [32,0; 53,0]	50,0 [37,0; 57,0]	>0,05
СРПВ (см/с)	995,0 [958,0; 1042,0]	980,0 [933,0; 1034,0]	>0,05
Кардиометаболический риск, %	32,0 [24,0; 38,7]	37,0 [29,0; 47,0]*	**<0,001**

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах в зависимости от наличия ГУ (U-критерий Манна-Уитни, p<0,05).

Характеристики вегетативного и сосудистого статуса мужчин с хроническим заболеванием, ассоциированным с ожирением без сахарного диабета и подагры представлены в таблице 50. Также как и у всех мужчин, так и у мужчин с ожирением 1 или 2 стадии

без сахарного диабета и подагры при ГУ отмечалось снижение парасимпатической активности в покое на 15,9% (p=0,026), тенденция к уменьшению SDANN на 9,8% (p>0,05), увеличение напряженности симпатической НС (ФПГ_НЧА) на 24,3% (p=0,003), повышение ФПГ_ИР на 8,9% (p<0,001). Ухудшение макрососудистых характеристик при ГУ имело место: ЦАоД +5,7% (p=0,017), АоЖ +10,8% (p=0,005), ФПГ_СТ +33,3% (p=0,005).

Расчетный интегральный кардиометаболический риск при ГУ у мужчин с хроническим заболеванием, ассоциированном с ожирением, но с исключением сахарного диабета и подагры был выше на 15,6% (p<0,001).

Различия по коморбидной и метаболической отягощенности между подгруппами НУ и ГУ у мужчин с ожирением 1 и 2 стадии без СД и подагры представлены в таблице 51. Статистически значимая разница зарегистрирована по встречаемости гипергликемии натощак в группе ГУ в 8,9 раза (p<0,001) больше по сравнению с группой НУ. Инсулинорезистентность по МИ встречалась при ГУ в 2,1 раза (p<0,001) чаще. Нозологическая коморбидность была сопоставима.

Таблица 51

Коморбидность у мужчин с ожирением 1 – 2 стадии
без сахарного диабета и подагры

	Нет ГУ N=91	Гиперурикемия N=82	p (критерий χ^2 Пирсона)
ГГН (искл СД) n (%)	4 (4,4%)	32 (39,0%)*	**<0,001**
ИРми n (%)	32 (35,2%)	55 (67,1%)*	**<0,001**
АГ n (%)	58 (63,7%)	60 (73,2%)	>0,05
ХИБС n (%)	2 (2,2%)	7 (8,5%)	>0,05
ОА n (%)	17 (18,7%)	22 (26,8%)	>0,05
НАЖБП n (%)	22 (24,2%)	26 (31,7%)	>0,05
онкология n (%)	5 (5,5%)	1 (1,2%)	>0,05

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах в зависимости от наличия ГУ (критерий χ^2 Пирсона, p<0,05).

Распространенность аномальных уровней вегетативных и сосудистых параметров у мужчин с хроническим заболеванием, ассоциированным с ожирением, без СД и подагры представлена в таблице 52. Аномальный (то есть патологический и пограничный) уровень ФПГ маркера низкочастотной активности (ФПГ_НЧА) регистрировался у мужчин группы ГУ в 1,2 раза чаще (p=0,008), а инсулинорезистентность по ФПГ_ИР выявлялась у 90% пациентов с НУ и 100% с ГУ (p=0,003).

Таблица 52

Доли аномальных уровней вегетативно-сосудистых параметров
у мужчин с ожирением 1 – 2 стадии без сахарного диабета и подагры

	Нет ГУ N=91	Гиперурикемия N=82	P (критерий χ^2 Пирсона)
ВНС акт-сть n (%)	31 (34,1%)	33 (40,2%)	>0,05
ПСНС акт-сть n (%)	56 (61,5%)	53 (64,6%)	>0,05
Вариабельность RR n (%)	44 (48,4%)	44 (53,7%)	>0,05
ФПГ_НЧА n (%)	65 (71,4%)	72 (87,8%)*	**0,008**
ФПГ_ИР n (%)	82 (90,1%)	82 (100,0%)*	**0,003**
ФПГ_СТ	22 (24,2%)	29 (35,4%)	>0,05
ЦАоД (ммHg)	18 (19,8%)	20 (24,4%)	>0,05
АоЖ (%)	8 (8,8%)	11 (13,4%)	>0,05
ФПГ_ИА	40 (44,0%)	47 (57,3%)	>0,05
АЖ	47 (51,6%)	51 (62,2%)	>0,05
СРПВ (см/с)	3 (3,3%)	6 (7,3%)	>0,05

Примечание: знаком * отмечены статистически значимые различия в подгруппах в зависимости от наличия ГУ (критерий χ^2 Пирсона, $p<0,05$).

По частоте остальных отклонений вегетативных и сосудистых характеристик различий не выявлено.

Таким образом, при исключении влияния пола, наличия хронического заболевания, ассоциированного с ожирением, сахарного диабета 2 типа и подагры наиболее тесная и устойчивая взаимосвязь наличия ГУ определяется для латентных нарушений гликемического контроля: при ГУ уровень глюкозы в сыворотке крови выше на 18,4 % ($p<0,001$), число лиц с гипергликемией натощак больше в 8,9 раза ($p<0,001$), выявление ИР по МИ чаще в 2,1 раза ($p<0,001$), а по ФПГ_ИР на 9,9% ($p=0,003$).

Для оценки прогностической значимости латентных нарушений гликемического контроля в прогнозировании ГУ проведен ROC- анализ, результаты которого представлены в таблице 53, ROC-кривые представлены на рисунке 24.

Пороги отсечения для прогнозирования ГУ у мужчин с ожирением 1 и 2 стадии без сахарного диабета 2 типа и подагры для гликемии натощак ≥5,3 ммоль/л (чувствительность 82,9%; специфичность 68,1%), для МИ ≥7,14 (чувствительность 67,1%, специфичность 65,9%), для ФПГ маркера ИР ≥527,0 мс^2 (чувствительность 57,3% специфичность 68,1%). Диагностическая значимость гликемии натощак была статистически значимо выше ($p<0,001$**)**, чем суррогатные маркеры инсулинорезистентности МИ и ФПГ_ИР, эффективность которых между собой сопоставима.

Таблица 53

Основные параметры ROC-анализа для латентных нарушений гликемического контроля в прогнозировании гиперурикемии

Переменная	**AUC**	**SE**	**95% ДИ**	**Уровень Р**	**Отрезной порог**
Глюкоза, ммоль/л	0,835	0,031	(0,77 – 0,90)	**<0,001**	**≥5,3**
МИ	0,677	0,041	(0,60 – 0,76)	**<0,001**	**≥7,14**
ФПГ_ИР (мс^2)	0,654	0,042	(0,57 – 0,74)	**<0,001**	**≥527,0**

Примечание: SE - стандартная ошибка, ДИ - доверительный интервал

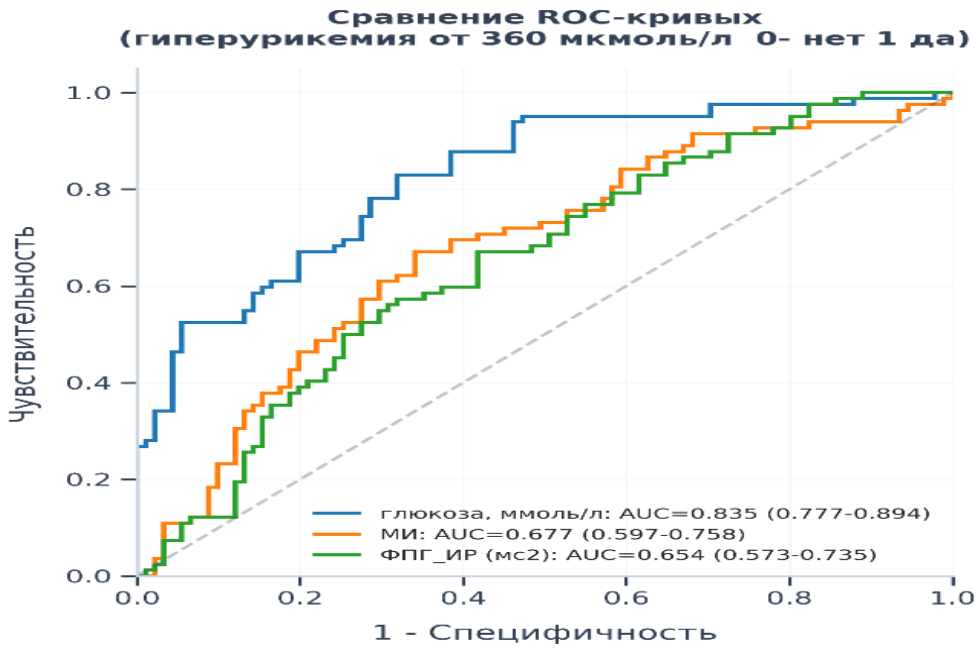


Рис. 24. ROC-кривые, характеризующие диагностическую ценность латентных нарушений гликемического контроля в прогнозировании гиперурикемии.

Учитывая сохранение у мужчин с ожирением 1 и 2 стадии без СД2 и подагры различий между подгруппами ГУ и НУ по ИМТ (при ГУ +6,3%; p<0,001) и креатинину (при ГУ +3,6%; p=0,017) также проведено сравнение ROC-кривых данных показателей и гликемии натощак. Результаты представлены на рисунке 25 и в таблице 54.

Максимальная диагностическая значимость в прогнозировании гиперурикемии у мужчин с ожирением 1 или 2 стадии определена для показателя глюкозы в крови (AUC 0,835; 95% ДИ (0,777 – 0,894); p<0,001) с точкой отсечения ≥5,3 ммоль/л.

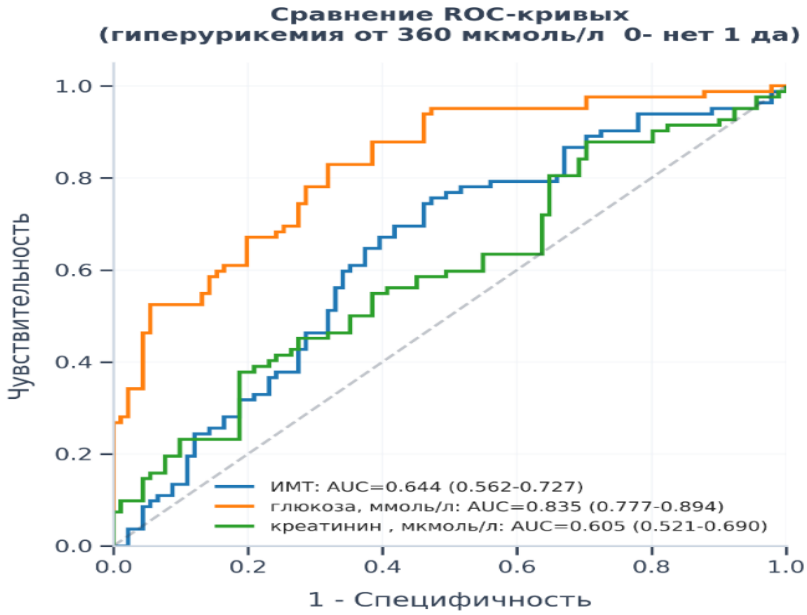


Рис. 25. ROC-кривые, характеризующие диагностическую ценность уровня глюкозы и креатинина в сыворотке крови, ИМТ в прогнозировании гиперурикемии

Таблица 54

Основные параметры ROC-анализа для показателей гликемии натощак, креатинина и ИМТ в прогнозировании гиперурикемии у мужчин с ожирением 1 и 2 стадии без сахарного диабета 2 типа и подагры

Переменная	**AUC**	**SE**	**95% ДИ**	**Уровень Р**	**Порог отсечения**
ИМТ, кг/м^2	0,644	0,042	(0,562 – 0,727)	**<0,001**	**≥30,4**
глюкоза, ммоль/л	0,835	0,030	(0,777 – 0,894)	**<0,001**	**≥5,3**
креатинин, мкмоль/л	0,605	0,043	(0,521 – 0,690)	**0,014**	**≥97,8**

Примечание: SE — стандартная ошибка, ДИ — доверительный интервал

Диагностическая ценность ИМТ и креатинина умеренная (соответственно AUC 0,644 и 0,605). Пороги отсечения для ИМТ ≥30,4 кг/м^2 (чувствительность 75,6%; специфичность 52,7%), для уровня креатинина ≥97,8 мкмоль/л (чувствительность 37,8%; специфичность 81,3%). Диагностическая ценность для прогнозирования ГУ показателя гликемии натощак статистически значимо превосходила значения ИМТ и уровня креатинина ($p<0,001$), которые были сопоставимы между собой.

Таким образом, максимальная прогностическая ценность в выявлении гиперурикемии у мужчин с хроническим заболеванием, ассоциированным с ожирением, без СД2 и подагры определена для показателя гликемии натощак.

4.3. Проспективный анализ динамики уровней мочевой кислоты и функциональных макрососудистых показателей у работающих мужчин

Методом случайного выбора по 20 человек с ГУ и без ГУ среди работающих мужчин, проходивших ежегодную диспансеризацию, включавшую клинический осмотр, лабораторные и функциональные исследования, в том числе определение вегетососудистого статуса на программно-аппаратном комплексе Марвэл1, с предоставлением пациенту рекомендаций по коррекции ГУ при ее выявлении, была оценена годичная динамика УМКС в сопоставлении с изменениями избранных вегетативных, макрососудистых и биохимических параметров. Все мужчины соответствовали критериям ожирения 1 стадии. Межгрупповые различия оценивали по критерию Манна-Уитни, внутригрупповые – по критерию Вилкоксона.

Исходно по возрасту (51,0 [45,0; 58,5] ГУ vs 46,0[42,5; 51,5] без ГУ; p>0,05), ИМТ (30,8 [28,5; 33,35] ГУ vs 30,3 [26,5; 31,9] без ГУ; p>0,05) пациенты не различались. Значимых различий массы тела через год не выявлено ни внутри групп, ни между группами. Динамика уровней МК и креатинина представлена в таблице 55.

Таблица 55

Динамика лабораторных показателей у мужчин в зависимости от исходного уровня уремии

группы	исходно	через год	**Уровень Р** (внутригрупповые различия по критерию Вилкоксона)
	МК (мкмоль/л)		
ГУ**(n=20)**	422,5 [398,5; 455,0]	404,0 [378,0; 443,5]	**0,029**
без ГУ**(n=20)**	269,0 [242,5; 312,5]*	324,0 [282,0; 371,5]*	**<0,001**
	Креатинин (мкмоль/л)		
ГУ**(n=20)**	96,0 [85,8; 104,1]	100,7 [94,7; 108,5]	**<0,001**
без ГУ**(n=20)**	88,0 [84,6; 98,1]	94,1 [84,8; 99,4]*	**0,038**

* межгрупповые различия (U-критерий Манна-Уитни), p<0,05

Изменения УМКС были противоположны: в группе без ГУ отмечено увеличение на 20,4% (p<0,001), а в группе ГУ – снижение на 4,3% (p=0,029), при сохра-

нении различий между группами (p<0,001). Динамика уровня креатинина была однонаправленной: увеличение в группе ГУ на 4,9% (p<0,001) и без ГУ на 6,9% (p=0,038). Межгрупповые различия исходно отсутствовали, через год уровень креатинина в группе ГУ был на 6,6% выше относительно пациентов без ГУ (p=0,035). Показатели гликемии и липидного профиля не имели статистически значимых различий ни исходно ни через год.

Статистически значимая динамика показателей вегетативного статуса (общая, парасимпатическая активность, SDANN) и ФПГ_ИР отсутствовала.

Динамика показателей сосудистого статуса представлена в таблице 56.

Таблица 56

Динамика показателей макрососудистого статуса у мужчин в зависимости от уровня гиперурикемии

группы	исходно	через год	**Уровень Р** (внутригрупповые различия по критерию Вилкоксона)
	Артериальная жесткость, АЖ		
ГУ**(n=20)**	48,0[34,0; 59,0]	39,5 [30,5; 53,0]	>0,05
без ГУ**(n=20)**	35,0 [24,5; 50,0]	52,0 [37,5; 55,0]	**<0,001**
	ФПГ_ИА		
ГУ**(n=20)**	0,44 [0,31; 0,54]	0,36 [0,28; 0,48]	>0,05
без ГУ**(n=20)**	0,32 [0,23; 0,45]	0,47 [0,34; 0,50]	**0,033**
	ФПГ_СТ		
ГУ**(n=20)**	0,36 [0,20; 0,41]	0,26 [0,23; 0,39]	>0,05
без ГУ**(n=20)**	0,25 [0,14; 0,35]	0,39 [0,23; 0,52]	**<0,003**
	ЦАоД (мм рт ст)		
ГУ**(n=20)**	108,5 [104,5; 113,5]	103,0 [93,0; 121,0]	>0,05
без ГУ**(n=20)**	95,0 [86,5; 107,5]*	107,0 [94,5; 118,0]	**<0,03**
	АоЖ, %		
ГУ**(n=20)**	56,0 [43,0; 58,5]	49,0 [45,5; 57,0]	>0,05
без ГУ**(n=20)**	48,0 [35,0; 55,0]	57,5 [46,0; 68,0]	**<0,005**
	Кардиометаболический риск, %		
ГУ**(n=20)**	36,5 [30,5; 39,5]	32,0 [22,0; 43,5]	>0,05
без ГУ**(n=20)**	28,5 [24,5; 33,0]*	31,0 [23,5; 40,0]	>0,05

* межгрупповые различия (U-критерий Манна-Уитни), p<0,05

Обнаружены однонаправленные с динамикой МК изменения макрососудистых показателей в группе без ГУ: АЖ увеличилась на 48,6% (p<0,001), ФПГ_ИА

– на 46,8% (p=0,033), ФПГ_СТ – на 56% (p<0,003), ЦАоД - на 12,6% (p<0,03), АоЖ – на 19,8% (p<0,005).

Исходные межгрупповые различия имели место по параметрам ЦАоД (ниже в группе без ГУ на 12,4%; p=0,022) и кардиометаболического риска (без ГУ ниже на 21,9%, p=0,031), но через год разница параметров нивелировалась.

Динамика показателей макрососудистого статуса у мужчин в зависимости от уровня мочевой кислоты в сыворотке крови представлена на рисунке 26.

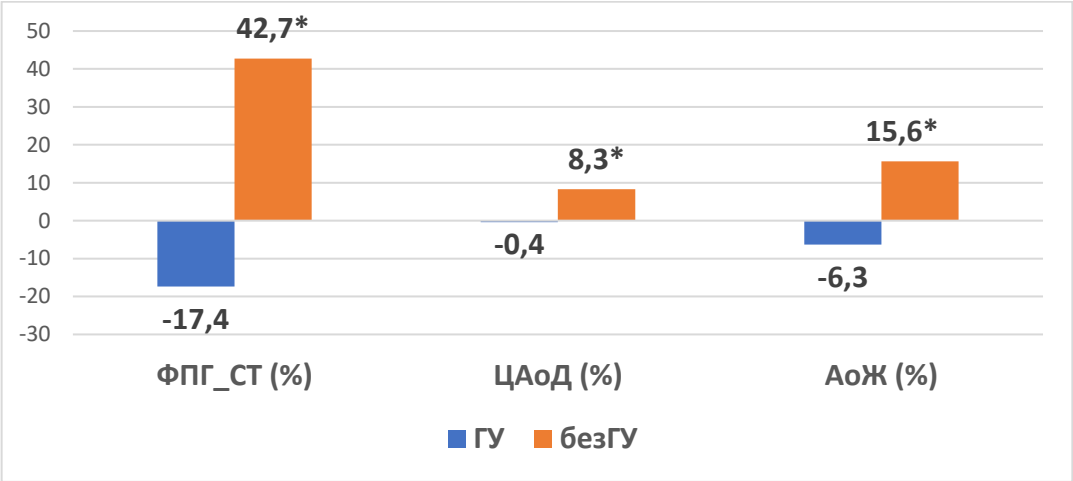


Рис. 26. Изменения (% от исходного уровня) показателей макрососудистого статуса у мужчин в зависимости от исходного уровня мочевой кислоты в сыворотке крови

Фотоплетизмографический параметр сосудистого тонуса в группе НУ увеличился на 43% против его снижения в группе ГУ на 17% (p<0,001), аортальной жесткости соответственно на 15,6% и -6,3% (p<0,001). Динамика ЦАоД была аналогична +8,3% в группе НУ и -0,4% в группе ГУ (p=0,033).

Детализация классов уремии в сравниваемых группах выявила, что у 17 мужчин с исходной ГУ, несмотря на снижение концентрации МК, сохранялся уровень гиперурикемии, лишь у одного был достигнут оптимальный, а у двоих – высоконормальный уровень уремии. У пациентов без ГУ исходно ОУ имел место у 13 человек, а у семерых был высоконормальный уровень уремии. Через год в этой группе число лиц с ОУ снизилось до 6 человек, с ВНУ – увеличилось до 8 человек и у шестерых регистрировалась ГУ (χ^2 Пирсона 8,64; p<0,02).

Таким образом, динамическое наблюдение за пациентами с ГУ, получившими рекомендации по коррекции питания и образа жизни, продемонстрировало снижение УМКС, недостаточное у подавляющего большинства для изменения класса уремии на более низкий. Это сопровождалось лишь стабилизацией ряда параметров без статистически значимых улучшений. В группе мужчин с исходным отсутствием ГУ присутствовали лица с оптимальным и высоконормальным уровнями уремии. Данная группа демонстрировала естественный с возрастом рост УМКС, а изменение класса уремии на более высокий сопровождалось значимым ухудшением макрососудистых характеристик (центрального аортального давления, аортальной жесткости, сосудистого тонуса).

ОБСУЖДЕНИЕ

Интерес к изучению нарушений пуринового обмена специалистами различных областей практической медицины связан с разными причинами. С одной стороны, исследование мочевой кислоты в крови – доступный, дешевый, десятилетиями широко применяемый метод. С другой, для практического врача результаты исследования необходимы как для диагностики заболеваний и состояний, таких как подагра и бессимптомная гиперурикемия, так и для оценки прогноза прогрессирования ряда хронических неинфекционных заболеваний, например, хронической болезни почек.

В России данные о распространенности нарушений пуринового обмена основываются на проведенных исследованиях ЭССЕ РФ - 1, 2, 3 [24, 25] и касаются прежде всего повышенного УМКС. Анализ данных учитывает УМКС более 360 мкмоль/л у женщин и 420 мкмоль/л у мужчин. Отмечается неуклонный рост регистрации ГУ с 16,8 до 18,2% [24, 25]. В выборке, включавшей 17929 человек (6 593 мужчины, 11 336 женщин; средний возраст 49±11,4 лет), проживающих в 13 регионах Российской Федерации, обследованных в рамках многоцентрового эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ, частота ГУ представлена 14,5% в общей группе, 16,7% у мужчин, 13,1% у женщин [47]. Полученные в нашей работе данные по распространенности ГУ у пациентов многопрофильной поликлиники в целом (24,1%) сопоставимы с оценкой её встречаемости у пожилых людей с коморбидными заболеваниями (24,5%) в исследовании ЭССЕ РФ3 [36], что объясняется высокой степенью коморбидности и преобладанием лиц 60 лет и страше (50,4%), особенно среди женщин (55,4%) в выбранном для анализа контингенте.

По данным обследования 2501 жителя Нижегородского региона в возрасте от 35 – 74 лет ГУ (МК≥420 мкмоль/л у мужчин и ≥360 мкмоль/л у женщин) выявлена у 23,4% городского населения, в том числе у 25,5% мужчин, 20,7% женщин [28]. Возрастные особенности распространенности ГУ у жителей Нижегородского и Ярославского регионов при этом сравнимы: у мужчин в нашем исследовании во все десятилетия жизни преобладал УМКС ≥360 мкмоль/л в диапазоне от 35,8% (70

– 79 лет) до 48,5% (40 – 49 лет), у жителей Нижегородского региона размах составлял от 21,2% (30-35 лет) до 30,2% (40-45 лет). Тренд встречаемости ГУ у женщин Ярославского региона характеризовался ее малыми частотами в периодах 18 – 29 (2,4%), 30 – 39 (3,4%) и 40 – 49 (5,9%) лет, увеличением частот, начиная с периода 50 – 59 лет до 12,6%, и стабилизацией в 60 – 69 лет (19,3%), 70 – 79 (20,3%), 80 – 89 лет (22,3%), 90 – 100 лет (22%). У женщин Нижегородского региона повышенный УМКС выявлялся в пределах от 10,4% (40-44 года) до 30% (60 – 64 года) [28].

В ходе Национального обследования состояния здоровья и питания (National Health and Nutrition Examination Survey, NHANES) за период 2011 – 2018 года, включившего в себя 7 273 человека, гиперурикемия была диагностирована у 17,8% участников, в том числе среди женщин – у 28,3%, мужчин – 31,4% [239]. Различия показателей распространенности в зависимости от выбранных границ продемонстрированы в данных NHANES 2015 – 2016 гг: число лиц с уровнем МК ≥ 7 мг/дл составило 20,2% у мужчин и 4,2% у женщин, а с уровнем МК ≥ 6 мг/дл - 49,5% у мужчин и 16,4% у женщин [137]. В нашем исследовании также использовалась единая граница ГУ, а частота её встречаемости среди пациентов многопрофильной поликлиники оказалась сопоставимой с NHANES: у 42,8% мужчин и 14,6% женщин определялся уровень МК ≥ 360 мкмоль/л.

Распространённость ГУ и подагры среди примерно 5000 человек составила 13,2% и 1,1% соответственно в прибрежных городах Шаньдуна на востоке Китая [141, 184, 214]. Кроме того, любое из этих состояний чаще встречалось у китайских мужчин по сравнению с женщинами (18,3% против 8,6% при ГУ и 1,9% против 0,4% при подагре) [141].

В немногочисленных данных о распространенности гипоурикемии сведения колеблются от 0,9 до 11,1%, а по нашим данным УМКС ≤ 120 мкмоль/л зарегистрирован у 4% женщин и 0,4% мужчин. Гипоурикемия у обследованных нами мужчин встречалась всего в 4 случаях (1 в периоде 30 – 39 лет, 2 в десятилетии 50 – 59 лет и 1 в диапазоне 60 – 69 лет), и может рассматриваться как случайная находка. Гипоурикемия у женщин регистрировалась с максимальной частотой возрасте 30-39 лет (10,3% обследованных), что было значимо чаще, чем у пациенток возраста 40 –

49 лет (6,6%) в 1,6 раза (p = 0,015), возраста 50 – 59 лет (3,9%) в 2,6 раза (p<0,001), возраста 60 – 69 лет (2,8%) в 3,7 раза (p<0,001), 70 – 79 лет (1,9%) в 5,4 раза (p<0,001), 80 – 89 лет (1,3%) в 7,9 раза (p<0,001), а среди 41 долгожительницы гипоУ не встречалась совсем (p = 0,001). В целом подгруппы женщин молодого и среднего возраста (18 – 59 лет) отличались более высокой распространенностью гипоурикемии относительно пациенток ≥60 лет.

Изучение метаболизма мочевой кислоты приводит к однозначному выводу, что как высокий, так и низкий УМКС небезразличны живому организму и приводят к прогрессированию, как минимум, патологии почек и сердечно-сосудистой системы [197]. В июне 2019 года на 18-м симпозиуме по пуриновому и пиримидиновому обмену японскими учеными был предложен термин «дизурикемия», обозначивший неблагоприятные тенднции для здоровья человека как при повышенных, так и при пониженных уровнях мочевой кислоты [175]. В 2023 году Nakayama A. с соавт. предложили к обсуждению концепцию «дизурикемии», мотивирующую к определению оптимального уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и рассматривающую весь спектр состояний от гипоурикемии до гиперурикемии и подагры как единую категорию заболеваний (рисунок 27). В качестве оптимального УМКС авторы рассматривают диапазон от 240 до 420 мкмоль/л включительно для мужчин и от 180 до 360 мкмоль/л включительно для женщин [197]. Тренды распространенности заболеваний, ассоциированных с разными полюсами дизурикемии, базируются на обобщении данных большого количества исследований, выявивших ряд закономерностей: 1) повышение УМКС более 400 мкмоль/л (6,8 мг/дл) приводит к «подагрическому синдрому», в связи с формированием кристаллов моноурата натрия вследствие низкой растворимости мочевой кислоты в сыворотке крови [188]; 2) риск развития хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний соответствует J/U-образной кривой и зависит от УМКС [113, 176, 257].

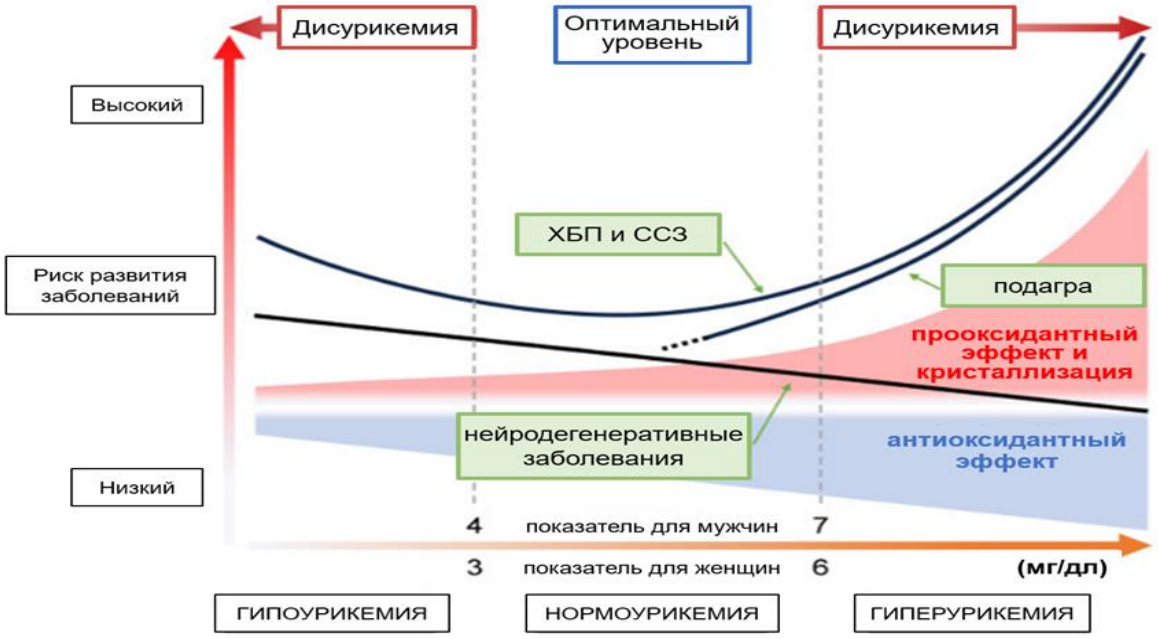


Рис. 27. Концепция дизурикемии, адаптировано по Nakayama A.et al., 2023 [197]

В нашей работе мы выделяли 5 классов урикемии (рисунок 28): гипоурикемия (МК ≤120 мкмоль/л), низконормальный уровень (121 – 179 мкмоль/л), оптимальный (180 – 299 мкмоль/л), высоконормальный (300 – 359 мкмоль/л), гиперурикемия (≥360 мкмоль/л).



Рис. 28. Классы уровня мочевой кислоты сыворотки крови

По результатам проведенного нами исследования, оптимальный УМКС (соответствующий целевому при очень высоком кардиоваскулярном риске) у мужчин встречался в 51,5% случаев только в возрасте 18 – 29 лет, а в остальные возрастные периоды имел место лишь у 22,9 – 30,8%. Доли мужчин с высоконормальным УМКС были примерно одинаковы (21,2% - 30,8%) во всех возрастных диапазонах, а с низконормальным уровнем – незначимо увеличивались от 0,9% в периоде 40 – 49 лет до 6,7% в десятилетии 60 – 69 лет, а также у 1 из 13 долгожителей (90 – 100

лет). У женщин преобладал оптимальный УМКС во всех возрастных периодах от 47,9 до 64,3%.

Нами были проанализированы метаболические отклонения в разных классах УМКС у мужчин и женщин. Частота обменных нарушений нарастала и у мужчин, и у женщин с увеличением УМКС. Метаболические профили у женщин с гипоурикемией и низконормальным УМКС, а у мужчин с низконормальным и оптимальным УМКС не различались. У мужчин статистически значимые различия между высоконормальным УМКС и гиперурикемией отсутствовали по одному параметру (снижение ХС ЛПВП), по остальным метаболическим отклонениям (ГГН, гипертриглицеридемия, АЛП, ИРми) группы отличались. У женщин этих классов УМКС значимые различия отсутствовали по частоте выявления гипергликемии натощак и определялись по остальным изучаемым состояниям (гипертриглицеридемия, гипоЛПВП, АЛП, ИРми). В целом, мужчины с ГУ характеризовались наибольшей распространенностью таких неблагоприятных параметров, как инсулинорезистентность (по метаболическому индексу), атерогенный липидный профиль и гипертриглицеридемия, а женщины с ГУ – частотой ожирения (ИМТ ≥ 30 кг/м2) и снижения уровня ЛПВП. Метаболические профили мужчин с низкими и оптимальными значениями УМКС были сопоставимы, а женщины с гипоурикемией демонстрировали наименьшие частоты встречаемости сравниваемых параметров.

В научной литературе имеется большое количество исследований, отражающих распространенность, особенности течения, гендерные особенности ХНИЗ при наличии повышенного УМКС [179, 234]. По данным ЭССЕ-РФ 2013–2014 гг. распространенность ГБ составила 71,9%, ожирения – 61,2%, СД – 19,1% [65]. В нашей работе аналогичные данные получены по ГБ – 73,5%, чуть выше – по ожирению – 61,2%, и в 2,7 раза выше по СД (51,8%). «Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике» указывает, что ГУ в 1,9 раза чаще встречается при избыточной массе тела и в 4,3 раза чаще при ожирении 3 степени, чем при нормальной МТ [54].

Нами проанализирована распространенность разных классов уремии при ХНИЗ у мужчин и женщин. У пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы ГУ определялась у мужчин при наличии артериальной гипертензии у 48,6% ($p<0,001$), ХСН у 56,1% ($p>0,05$), у женщин с артериальной гипертензией – у 19,5% ($p<0,001$), ИБС – у 24,1% ($p<0,001$), стенокардией – у 21,4% ($p<0,001$), ХСН – 22,9% ($p<0,001$).

В исследовании, включившем изучение медицинских карт 82 722 японцев (49,1% мужчин), проведенном в период с 2004 по 2010 год, показано, что 40% обследованных с впервые выявленной АГ, имели повышенный УМКС [224]. ГУ выявлялась у 56% выписанных из стационара с ХСН [167].

В настоящем исследовании у мужчин и женщин с ОА гиперурикемия выявлялась соответственно у 49,2% и 16,8%, что статистически значимо выше по сравнению с лицами без данного заболевания (39,1% ($p =0,006$) и 12,4% ($p<0,001$) соответственно). В работе T.N. Cao с соавт., ГУ также чаще встречалась у амбулаторных пациентов с остеоартритом коленного сустава (39%), чем у пациентов без данного заболевания (19 %) ($p = 0,005$) [116] . Распространенность ГУ и ее влияние на клинические проявления и прогрессирование широкого спектра заболеваний суставов тщательно изучена в работах российских ученых [12, 61, 62, 63, 86, 90].

Нарушения пуринового обмена в виде ГУ определялись у 22,5% больных СД 1 типа и 29,2% - СД 2 типа, причем УМКС более 420 мкмоль/л регистрировался соответственно у 13,9% и 17% пациентов [60]. При анализе полученных нами данных у мужчин и женщин процент выявления ГУ составил у мужчин с СД 1 типа ГУ - 16,7% (в 2,6 раза меньше по сравнению без СД1, $p<0,001$), а гипоурикемии – 12,5% (в 5,7 раза больше по сравнению без СД1, $p<0,001$). У женщин с СД1 также преобладала гипоУ - у 11,3% по сравнению с 3,8% без СД1 ($p=0,037$), с СД 2 гиперурикемия – 25,1% по сравнению с 10,2% без СД2 ($p<0,001$).

Подтвержденной современными эпидемиологическими и клиническими данными является взаимосвязь между ГУ и ожирением. Методом рангового корреляционного анализа Спирмена в нашем исследовании подтверждена взаимосвязь УМКС с ИМТ - у мужчин ($r=0,28$; $p<0,01$) и женщин ($r=0,44$; $p<0,01$). Избыток

массы тела (ИМТ 25 – 29,9 кг/м²) у обследованных пациентов имелся у 43% мужчин и 30,5% женщин, ожирение 1 степени - у 29,1% и 26,5%, ожирение 1 степени – у 9,2% и 11%, ожирение 3 степени у 2,8% и 4,9% соответственно. В отчете ВОЗ за 2020 год, частота ожирения среди мужчин составила 11%, среди женщин – 15% [49]. По данным ЭССЕ-РФ с 2008 г. увеличилась распространенность ИзбМТ/О как среди мужчин (8,7% в 2008 г., 26,6% в 2012-2013 гг.), так и среди женщин (23,2% в 2008 г., 30,8% в 2012-2013 гг.) [25].

В настоящее время использование исключительно ИМТ для диагностики и классификации ожирения считается недостаточным многими исследователями и научными сообществами [69, 73, 227]. Включение оценки коморбидной патологии при выявлении ИМТ≥25кг/м^2 приводит к переклассификации значительной части пациентов с избыточной массой тела, подавляющее большинство которых попадает в категории ожирения. Это подтверждается тремя опубликованными к настоящему времени исследованиями, результаты которых обобщены и сопоставлены с нашими данными на рисунке 29. Классификация AACE/ACE была применена в исследовании [111], включившем 1320 взрослых людей. Средний возраст составил 44,8 ± 0,4 года, что сопоставимо с нашей когортой, но среди венесуэльских участников 68,5 % были женщинами. Распространённость ожирения в соответствии с классификацией AACE/ACE составила 63,1%, а по ИМТ распространенность ОЖ в той же когорте составила лишь 29,3%. В нашем исследовании, в котором доля мужчин была больше, чем женщин суммарно ожирение по ИМТ было диагностировано у 42,7%, а переклассификация по стадиям ABCD определила наличие ожирения у 68,3%, причем ожирения первой и второй стадии – у 64,4%. Исследование Kardiovize в Чехии [211], в которое вошли 2159 человек среднего возраста, продемонстрировало аналогичную встречаемость ожирения при использовании стадий ABCD, а именно 62,8% суммарно по всем стадиям. Несмотря на то, что мужчин в данном исследовании было меньше, чем женщин (45,2%), у них так же, как и в нашей работе, были зарегистрированы более высокие по сравнению с женщинами значения ИМТ, ГН, ТГ.

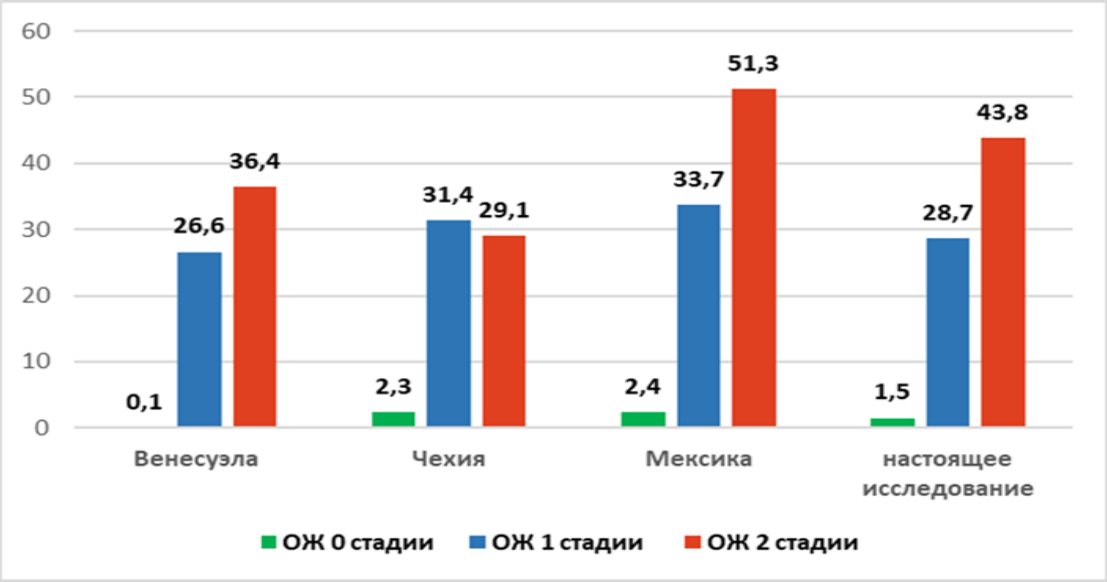


Рис. 29. Распространенность ожирения по стадиям по собственным данным в сопоставлении с литературными источниками [111, 211, 212].

Сопоставление данных классификации по ИМТ с ABCD-моделью также показало существенные различия: при оценке по ИМТ лиц с избыточной массой тела было 34,0%, а с ожирением всего 18,9 %, то есть когорту первой и второй стадий ожирения наполнили участники с ИМТ от 25 до 29,9 кг/м^2. В мексиканском исследовании [212] участвовали 514 взрослых пациентов (мексиканских метисов из разных районов страны), среди которых вновь преобладали женщины (74,7%). Несмотря на то, что мексиканская когорта была значительно моложе предыдущих и нашей группы (медиана возраста 37 лет), суммарная распространенность ABCD была наибольшей из всех сравниваемых исследований (87,4%), а метаболические характеристики мужчин были серьезно тяжелее (ожирение 2 стадии у 56,8 % против 49,5 % у женщин). Анализ урикемии и выявление ГУ в обсуждаемых исследованиях не проводился.

В нашей работе пересмотр по стадиям ОЖ, учитывающий значительный перечень коморбидной патологии у пациентов, начиная с ИМТ ≥25 кг/м2, продемонстрировал очень низкую распространенность в контингенте многопрофильной поликлиники людей с нейтральным избытком жира: избМТ встречалась у 2,5% мужчин и 2,6% женщин, а ОЖ 0 стадии имелось у 1,5% и 1,3% соответственно. То есть метаболически относительно нейтральный избыток жира зафиксирован у 4 % мужчин и 3,9% женщин.

Наличие ГУ в отличие от гипергликемии натощак, гипертриглицеридемии, снижения ХСЛПВП не влияет на определение стадии ожирения. По нашим результатам, ГУ у мужчин встречалась статистически значимо чаще при ожирении 1 и 2 стадии в 2,4 и 2,3 раза (p<0,001) относительно лиц с нормальной массой тела, у женщин - максимально в группе с ожирением 2 стадии, где она превышала в 2,0, 14,5, 7,5 раз (p<0,001 для всех сравнений) частоту относительно групп ОЖ1, избМТ и нормМТ. Оценка дискриминационной способности МК как маркера ABCD выявила точку отсечения у мужчин на УМКС 367 мкмоль/л, у женщин 262 мкмоль/л.

Проведенный на основе данных крупного метаанализа полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) для ожирения и ГУ у жителей Восточной Азии менделевский рандомизационный анализ подтвердил причинно-следственную связь между ожирением и ГУ через ключевое звено — резистентность к инсулину [204]. Авторы данного исследования делают вывод о том, что пациенты с ожирением и ГУ могут быть полностью излечены за счёт регулирования инсулинорезистентности, что предотвратит прогрессирование гиперурикемии.

Интересен фрагмент китайского проекта «Ожирение как системное заболевание», в котором также проведен ретроспективный анализ взаимосвязи ГУ и 4 метаболических фенотипов у 6912 участников (1 - **M**etabolically **H**ealthy and **N**ormal **W**eighted, MHNW («здоровый и худой») и 2 - **M**etabolically **A**bnormal but **N**ormal **W**eighted, MANW («нездоровый, но худой»), что суммарно соответствует лицам с нормМТ в нашем исследовании; 3 - **M**etabolically **H**ealthy **O**verweight/**O**bese, MHOO («толстый, но здоровый»), что соответствует ОЖ 0; 4 - **M**etabolically **A**bnormal and **O**verweight/**O**bese, MAOO («нездоровый и толстый»), что соответствует объединению подгрупп ОЖ1 и ОЖ2 в группу ABCD. Многофакторный логистический регрессионный анализ выявил рост относительного риска ГУ по сравнению с MHNW для фенотипа MHOO в 1,86 раза [1,42–2,45; P<0,0001], а для MAOO – в 3,15 раза [2,34–4,24; P<0,0001]. При увеличении уровня МК на каждые 10 мкмоль/л вероятность выявления фенотипа MAOO повышалась на 11% (ОР: 1,11 (1,10–1,13), *p*<0,0001) [246].

Анализ взаимосвязей классов УМКС с манифестацией новых ХНИЗ на основании проведенного нами ретроспективного обсервационного годичного исследования не противоречит имеющимся данным [147, 160, 189, 230]. В 5-летнем когортном исследовании [185] (с 2004 по 2009 год), в которое вошли 13 070 японцев в возрасте от 30 до 85 лет, исходно - без АГ, СД, дислипидемии и ХБП, оценивался риск развития ХНИЗ у мужчин и женщин в зависимости от пошагового изменения УМКС в 1 мг/дл. Показано, что у здоровых людей снижение уровня уратов в сыворотке крови на 1 мг/дл снижает риск развития АГ у мужчин на 18%, дислипидемии – на 16%, ХБП – на 23%, у женщин соответственно на – 31%, 12%, 42%. Выявлялась тенденция к снижению риска развития СД у женщин (ОШ на 1 мг/дл снижения: 1,206; 95 % ДИ: 0,969–1,500) (p=0,093), но не у мужчин. Гипоурикемия демонстрировала более высокий риск развития ХБП (ОШ: 4,052; 95% ДИ 1,181–13,90) и АГ (ОШ: 4,532; 0,943–21,78) у женщин, но не у мужчин. Проанализирован риск развития кардиометаболических заболеваний в зависимости от УМКС менее 2 мг/дл, от 2 до 4 мг/дл, от 4 до 6 мг/дл и более 6 мг/дл. Рассчитан оптимальный диапазон УМКС, связанный с наименьшей вероятностью развития кардиометаболических заболеваний: менее 5 мг/дл для мужчин и 2–4 мг/дл для женщин соответственно [185].

В нашем годичном исследовании наличие ГУ было взаимосвязано с более высокой частотой манифестации новых случаев ХНИЗ у мужчин в 1,8 раза ($p<0,001$), а у женщин в 1,3 раза ($p<0,008$). При исходном оптимальном УМКС у мужчин новые случаи ХНИЗ в течение года регистрировались в 2,3 реже, чем при неоптимальных уровнях ($\chi2 = 8,19$; $p<0,005$). У женщин, в группе которых преобладал ОУ, такой зависимости не было. Максимальная манифестация ХНИЗ была при ГУ - у 68% мужчин с исходной ГУ против 37% пациентов без ГУ ($\chi2 = 11,25$; $p<0,001$), а у женщин данное соотношение составило 88% против 67% ($\chi2 = 7,21$; $p<0,008$).

Метаанализ [66], включивший 23 обсервационных исследования (с участием 216479 пациентов с бессимптомной ГУ), показал, что нарастание уровня МК в сыворотке крови на 1 мг/дл (60 мкмоль/л) ассоциировалось со снижением СКФ на 1,2

(95% ДИ от –1,2 до –1,1) мл/мин/1,73 м² у лиц с исходно нормальной функцией почек и на 1,9 (95% ДИ от – 1,9 до –1,8) мл/мин/1,73 м² в смешанной по наличию ХБП группе пациентов. Зафиксировано статистически значимое уменьшение СКФ на 4,4 (95% ДИ от –7,7 до –1,2) мл/мин/1,73 м² в течение 6 лет наблюдения и на 6,2 (95% ДИ от –8,1 до – 4,3) мл/мин/1,73 м² за период более 6 лет. В нашем значительно более кратковременном исследовании при оценке сопряженности динамики основных метаболических лабораторных параметров с динамикой абсолютных значений УМКС и динамикой классов уремии статистически значимая обратная слабая взаимосвязь определена для параметра рСКФ: коэффициенты корреляции (корреляционный анализ Спирмена) с направленностью изменения классов уремии составили -0,24 у женщин, -0,32 у мужчин и -0,27 в объединенной группе мужчин и женщин (а для динамики абсолютных значений УМКС и рСКФ очень слабая обратная взаимосязь обнаружена лишь у женщин ($r=-0,18$; $p<0,05$).

На втором этапе нашего исследования проведено открытое одноцентровое поперечное сравнительное исследование взаимосвязей нарушений пуринового обмена и вегетативно-сосудистого дисбаланса, а также годичной динамики вегетативных и сосудистых параметров у мужчин с ожирением 1–2 стадии на протяжении одного года.

У мужчин с ГУ зарегистрировано статистически значимое снижение общей активности ВНС на 27,6% ($p=0,001$), в первую очередь, за счет парасимпатической нервной системы (-35,8%, $p<0,001$) по сравнению с группой НУ. У женщин с ГУ определялась лишь тенденция к снижению общей активности ВНС (-36,8%, $p>0,05$). Показатели, отражающие вариабельность сердечного ритма в покое, статистически значимо хуже были у мужчин с ГУ: традиционная электрофизиологическая оценка по SDANN (среднего стандартного отклонения сердечного цикла) была у них ниже на 13% ($p=0,001$). Фотоплетизмографический маркер низкочастотной активности (ФПГ_НЧА) был выше у мужчин с ГУ на 21% ($p<0,001$). Вегетативная регуляция при проведении функциональных проб статистически значимо различалась в группах НУ и ГУ только у женщин – показатель пробы Вальсальвы был на 14,2% ($p=0,041$), вариабельность RR на 10% ($p=0,048$) ниже по сравнению с

НУ. Фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности (ФПГ_ИР) был повышен при ГУ и у женщин (+31,4; p<0,001), и у мужчин (+12,4; p<0,001). Использование нелабораторного суррогатного маркера инсулинорезистентности в нашей работе основано на его валидизации в ранее проведенном исследовании, подтвердившем пороговые значении чувствительности = 95,7%, специфичности = 84,4%, площадь под ROC-кривой (AUC) = 0,929 для выявления инсулинорезистентности [140].

Макрососудистые характеристики статистически значимо различались в группах ГУ и НУ у мужчин: в группе ГУ были повышены фотоплетизмографические маркеры индекса аугментации (ФПГ_ИА) на 12,8% (p=0,015), сосудистого тонуса (ФПГ_СТ) на 33,3% (p<0,001), артериальной жесткости (АЖ) на 15,6% (p=0,003), ЦАоД (ммHg) на 8,7% (p<0,001), АоЖ на 15,5% (p<0,001). Расчетный показатель кардиометаболического риска был статистически значимо выше в группе ГУ по сравнению с НУ как у женщин (+36,1%, p<0,001), так и мужчин (+36,3, p<0,001).

У мужчин с ожирением 1 или 2 стадии без сахарного диабета и подагры при ГУ отмечалось снижение парасимпатической активности в покое на 15,9% (p=0,026), тенденция к уменьшению SDANN на 9,8% (p>0,05), увеличение напряженности симпатической НС (ФПГ_НЧА) на 24,3% (p=0,003), повышение ФПГ_ИР на 8,9% (p<0,001), встречаемости гипергликемии натощак в 8,9 раза (p<0,001), инсулинорезистентности по МИ в 2,1 раза (p<0,001), ухудшение макрососудистых характеристик: ЦАоД +5,7% (p=0,017), АоЖ +10,8% (p=0,005), ФПГ_СТ +33,3% (p=0,005). При ГУ у мужчин с ожирением выявлялся аномальный уровень ФПГ маркера низкочастотной активности (ФПГ_НЧА) на 20% чаще (p=0,008). Инсулинорезистентность по ФПГ_ИР выявлялась у 90% пациентов с НУ и 100% с ГУ (p=0,003).

В исследовании, проведенном на 333 мужчинах работоспособного возраста, среди которых было 52 с нормальной массой тела, 185 – с избыточной, 96 с ожирением I – II степени, были проанализированы, в том числе фотоплетизмографические параметры артериальной жесткости, в зависимости от УМКС (≤7,2 и >7,2

мг/дл). При ожирении регистрировались более высокая скорость пульсовой волны, жесткость мышечно-эластических артерий, длительность пульсовой волны, уровень систолического артериального давления в аорте и брахиоцефальных артериях, но связи показателей с УМКС, как и в нашем исследовании, не получено [30].

Проведение ROC-анализа позволило определить пороги отсечения для прогнозирования ГУ у мужчин с ожирением 1 и 2 стадии без СД 2 типа и подагры для гликемии натощак ≥5,3 ммоль/л (чувствительность 82,9%; специфичность 68,1%), для МИ ≥7,14 (чувствительность 67,1%, специфичность 65,9%), для ФПГ маркера ИР ≥527,0 мс^2 (чувствительность 57,3% специфичность 68,1%). Максимальная диагностическая значимость в прогнозировании гиперурикемии у мужчин с ожирением 1 или 2 стадии определена для показателя глюкозы в крови (AUC 0,835; 95% ДИ (0,777 – 0,894); p<0,001) с точкой отсечения ≥ 5,3 ммоль/л.

Динамическое наблюдение за пациентами с ГУ и выполнение ими рекомендаций по коррекции питания и образу жизни, предотвращало ухудшение клинических показателей (ИМТ), инсулинорезистентности, кардиометаболического риска, а также приводило к некоторому улучшению сосудистых параметров (центрального аортального давления, аортальной жесткости, сосудистого тонуса).

Таким образом, нарушения пуринового обмена распространены среди пациентов многопрофильной клиники. Детализация нарушений пуринового обмена от гипоурикемии до гиперурикемии способствует не только изучению особенностей метаболического статуса, распространенности ХНИЗ у мужчин и женщин, а и выработке подходов к динамическому наблюдению пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Среди пациентов многопрофильной поликлиники, которым определяли уровень мочевой кислоты, гиперурикемия выявлена у 24,1% обследованных и значительно чаще встречалась у мужчин (42,8% против 14,6%; $p<0,001$); а у женщин чаще регистрировалась гипоурикемия (4% против 0,4%; $p<0,001$) и низконормальные значения (12,9% против 2,1%; $p<0,001$).

2. Связь урикемии с возрастом выявлена только у женщин с определением порогов вероятности для гиперурикемии ≥ 60 лет ($p<0,001$), а для гипоурикемии ≤ 54 лет ($p<0,001$).

3. Шансы выявления гиперурикемии с учетом корректировки по возрасту и ИМТ у мужчин повышаются при АГ ($p<0,001$), остеоартрите ($p=0,008$), МАЖБП ($p<0,001$), снижаются при хроническом неинфекционом колите ($p=0,003$), СД 1 типа ($p=0,038$). У женщин повышается выявляемость гиперурикемии при АГ ($p<0,001$), ХБП ($p<0,001$), СД 2 типа ($p =0,009$), гипотиреозе ($p=0,003$), а гипоурикемии - при СД 1 типа ($p<0,001$) и тиреотоксикозе ($p=0,02$).

4. Уровень мочевой кислоты был связан с наличием хронического заболевания, обусловленного избытком жировой ткани. По данным ROC-анализа точность различения пациентов с заболеванием и без него была невысокой: AUC составила 0,671 у женщин и 0,619 у мужчин. Поэтому полученные пороговые значения могут использоваться только как дополнительные ориентиры и не позволяют рассматривать уровень мочевой кислоты как самостоятельный диагностический критерий.

5. При исходной гиперурикемии новые случаи ХНИЗ в течение года наблюдения чаще регистрируются как у мужчин (68% против 37%; $p<0,001$), так и у женщин (88% против 67%; $p<0,008$) по сравнению с лицами без гиперурикемии. У мужчин определен наименьший прирост зарегистрированных новых случаев ХНИЗ в течение года при исходно оптимальном уровне МК относительно пациентов с уровнями, отличающимися от оптимального (26% против 59%; $p<0,005$).

6. Уровень мочевой кислоты ассоциирован с фотоплетизмографическими маркерами метаболического и вегетативно-сосудистого статуса: наиболее тесные корреляции — с суррогатным маркером инсулинорезистентности (r=0,40 и r=0,44; p<0,01) и индексом кардиометаболического риска (r=0,42 и r=0,31; p<0,01); слабая прямая корреляция — с маркером низкочастотной активности (r=0,27 и r=0,30; p<0,01), отражающим симпатическую регуляцию. Повышение класса урикемии у мужчин с ожирением 1 стадии в течение года от оптимального или высоконормального до гиперурикемии сопровождалось ухудшением маркеров артериальной жесткости на 48,6% (p<0,001), индекса аугментации на 46,8% (p=0,033), сосудистого тонуса на 56% (p<0,003). Это свидетельствует о сопряжённости гиперурикемии с метаболическими нарушениями и повышением симпатического тонуса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Не только аномальные, но и пограничные (низконормальные и высоконормальные) уровни МК должны вызывать у терапевтов настороженность в отношении высокой вероятности их взаимосвязи с определенными хроническими неинфекционными заболеваниями.
2. Пациентам с ИМТ ≥25 кг/м^2 рекомендуется ввести определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови в комплексную оценку кардиоваскулярного риска. При выявлении уремии ≥262 мкмоль/л у женщин и ≥367 мкмоль/л у мужчин следует провести активный скрининг заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением (нарушений гликемического контроля, дислипидемии, артериальной гипертензии, атеросклероза, метаболически ассоциированной жировой болезни печени, остеоартрита), а при их выявлении определить стадию хронического заболевания, обусловленного избытком жировой ткани.
3. Рекомендуется рассматривать оптимальный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (180–299 мкмоль/л) как маркер низкого риска выявления хронических неинфекционных заболеваний. При обнаружении уровней, выходящих за пределы этого диапазона, целесообразно проведение углубленного обследования для уточнения характера метаболических и кардио-ренальных нарушений.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Основываясь на том, что кишечник играет многогранную роль в поддержании гомеостаза мочевой кислоты, выступая как основным органом внепочечной экскреции мочевой кислоты, так и ключевым звеном системной метаболической регуляции, перспективным является изучение роли нарушений пуринового обмена (от гипоурикемии до гиперурикемии) у пациентов с патологией желудочно-кишечного тракта.

Литературные данные указывают на четыре взаимосвязанных механизма, посредством которых дисфункция кишечника способствует развитию ГУ: (1) дисбиоз кишечной микробиоты и изменение микробных метаболитов [101]; (2) нарушение функции транспортеров МК; (3) нарушение целостности кишечного барьера; (4) хроническое воспаление кишечника [173] . Представляет научный интерес изучение факторов влияния на регуляцию кишечной экскреции мочевой кислоты, как немедикаментозных (питание, образ жизни), так и возможных лекарственных интервенций. Сведения о взаимосвязи гипоурикемии с патологией желудочно-кишечного тракта минимальны, вызывают интерес.

Перспективным может быть изучение взаимосвязей уровня мочевой кислоты и нарушений вегетативно-сосудистой регуляции. До сих пор остается дискутабельным и требующим дальнейшего изучения вопрос оптимального уровня мочевой кислоты для женщин и мужчин, целесообразности и методах его поддержания, что может стать направлением проспективного исследования.

СПИСОК УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АГ – артериальная гипертензия

АД – артериальное давление

АЖ – артериальная жесткость

АоЖ – аортальная жесткость

АЛП – атерогенный липидный профиль

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ВНС – вегетативная нервная система

ВНУ – высоконормальная урикемия

ГБ – гипертоническая болезнь

ГГН – гипергликемия натощак

гипоУ - гипоурикемия

ГН – гликемия натощак

ГУ – гиперурикемия

ДИ – доверительный интервал

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИУО – индекс ударного объема

иКСО – ингибитор ксантиноксидазы

ИМТ – индекс массы тела

ИПП – ингибиторы протонной помпы

ИР – инсулинорезистентность

ИРми – инсулинорезистентность по метаболическому индексу

КВР – кардиовагальный рефлекс

КМР – кардиометаболический риск

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛП – лекарственный препарат

МИ – метаболический индекс

МК – мочевая кислота

МКБ – мочекаменная болезнь

МАЖБП – метаболически ассоциированная жировая болезнь печени

ННУ – низконормальная урикемия

НС – нервная система

НПВП – нестероидный противовоспалительный препарат

ОА – остеоартрит

ОЖ – ожирение

ПСНС – парасимпатическая нервная система

рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации

СД – сахарный диабет

СД1 – сахарный диабет 1 типа

СД2 – сахарный диабет 2 типа

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СНС – симпатическая нервная система

СРБ – С-реактивный белок

СРПВ – скорость распространения пульсовой волны

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

СТ – сосудистый тонус

ТГ - триглицериды

УСТ – уратснижающая терапия

ФПГ – фотоплетизмография

ФПГ_НЧА – фотоплетизмографический маркер низкочастотной активности

ФПГ_ИР – фотоплетизмографический маркер инсулинорезистентности

ФПГ_СТ - фотоплетизмографический маркер сосудистого тонуса

ХБП – хроническая болезнь почек

ХСН – хроническая сердечная недостаточность

ХС – холестерин

ЦАоД – центральное аортальное давление

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А. С. Ожирение — эпидемия XXI века / А. С. Аметов // Терапевтический архив. — 2002. — № 10. — С. 5–7.
2. Амиров, Н. Б. Гиперурикемия: клинические последствия, сердечно-сосудистый риск, современный подход к терапии / Н. Б. Амиров, А. Я. Наумова, Р. Г. Фатыхов, Р. Н. Амирова // Вестник современной клинической медицины. — 2022. — Т. 15, вып. 1. — С. 95–106.
3. Антонова, К. В. Ожирение и нервная система / К. В. Антонова, М. М. Танашян, А. А. Раскуражев [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21, № 1. — С. 68–78.
4. Бабаева, А. Р. Кардиоваскулярная и метаболическая коморбидность при ревматических заболеваниях: фокус на гиперурикемию и подагру / А. Р. Бабаева, Е. В. Калинина, М. С. Звоноренко [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2023. — Т. 7, № 3. — С. 150–159.
5. Бакулин, И. Г. Гиперурикемия как терапевтическая мишень при метаболически ассоциированной жировой болезни печени / И. Г. Бакулин, М. С. Журавлева, М. Н. Хапат [и др.] // Профилактическая медицина. — 2025. — Т. 28, № 10. — С. 93–98.
6. Баланова, Ю. А. Ожирение в Российской популяции — распространенность и ассоциации с факторами риска хронических неинфекционных заболеваний / Ю. А. Баланова, С. А. Шальнова, А. Д. Деев [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2018. — Т. 23, № 6. — С. 123–130.
7. Балабанова, Р. М. Значение бессимптомной гиперурикемии при анкилозирующем спондилите / Р. М. Балабанова, Е. В. Ильиных, М. В. Подряднова [и др.] // Современная ревматология. — 2021. — Т. 15, № 3. — С. 57–61.
8. Бардымова, Т. П. Современный взгляд на проблему ожирения / Т. П. Бардымова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. — 2011. — № 5-1 (81). — С. 203–206.
9. Батюшин, М. М. Распространённость бессимптомной гиперурикемии у больных с хронической болезнью почек и её влияние на течение и прогноз (опыт одного центра) / М. М. Батюшин // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2022. — Т. 3, № 1. — С. 74–82.

10. Батюшин, М. М. Хроническая болезнь почек: современное состояние проблемы / М. М. Батюшин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2020. — Т. 16, № 6. — С. 938–947.
11. Беляева, И. Б. Международные и российские рекомендации по уратснижающей терапии у коморбидных пациентов с гиперурикемией или подагрой / И. Б. Беляева, В. И. Мазуров, М. С. Петрова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2021. — Т. 17, № 7. — С. 32–38.
12. Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита / А. Ю. Цинзерлинг, В. И. Мазуров, И. З. Гайдукова [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2022. — Т. 6, № 8. — С. 470–479.
13. Блинова, Н. В. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском: 2025 / Н. В. Блинова, О. Ю. Трушина, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. — 2025. — Т. 22, № 2. — С. 5–17.
14. Богданова, М. В. Многоликая мочевая кислота: от подагры к сердечно-сосудистым заболеваниям и метаболическим нарушениям / М. В. Богданова, О. А. Георгинова, А. О. Канина [и др.] // Клиническая фармакология и терапия. — 2024. — Т. 33, № 4. — С. 21–30.
15. Бондарева, Э. А. Ожирение. Причины, типы и перспективы / Э. А. Бондарева, Е. А. Трошина // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21, № 2. — С. 174–187.
16. Борисенко, Т. Л. Взаимосвязь гиперурикемии со структурно-функциональными показателями сердца у пациентов с артериальной гипертензией и фибрилляцией предсердий / Т. Л. Борисенко, В. И. Снежицкий, М. Н. Курбат [и др.] // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2022. — Т. 20, № 2. — С. 187–196.
17. Брояк, Н. А. Артериальная ригидность — надежный маркер эндотелиальной дисфункции на начальных этапах развития артериальной гипертонии / Н. А. Брояк, В. Н. Сенчихин, С. В. Лямина // Артериальная гипертензия. — 2008. — Т. 14, № 4. — С. 336–340.

18. Вербовой, А. Ф. Ожирение — основа метаболического синдрома / А. Ф. Вербовой, Н. И. Вербовая, Ю. А. Долгих // Ожирение и метаболизм. — 2021. — Т. 18, № 2. — С. 142–149.
19. Влияние уратснижающей терапии на течение хронической болезни почек у пациентов с бессимптомной гиперурикемией: метаанализ рандомизированных контролируемых исследований / В. И. Мазуров, С. А. Сайганов, А. И. Мартынов [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2023. — Т. 15, № 4. — С. 5–18.
20. Возможности применения нового метаболического индекса для оценки инсулинорезистентности в клинической практике / Г. Е. Ройтберг, Ж. В. Дорош, О. О. Шархун [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10, № 3. — С. 264–274.
21. Возможные механизмы и маркеры повреждения почек при гиперурикемии и подагре: обзор литературы / М. С. Елисеев, Я. И. Кузьмина, М. Ю. Просянников, Д. Н. Гордуладзе // Сибирское медицинское обозрение. — 2025. — № 5. — С. 24–33.
22. Волгина, Г. В. Хроническая болезнь почек и гиперурикемия: алгоритм назначения уратснижающей терапии / Г. В. Волгина // РМЖ. — 2025. — Т. 33, № 6. — С. 35–38.
23. Волкова, Н. И. Метаболически здоровое ожирение, что мы о нем знаем? / Н. И. Волкова, Л. А. Ганенко, М. И. Поркшеян // Медицинский вестник Юга России. — 2017. — Т. 8, № 3. — С. 6–16.
24. Гиперурикемия и артериальная гипертензия у лиц трудоспособного возраста: результаты популяционного исследования / С. А. Шальнова, А. Э. Имаева, В. А. Куценко [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2023. — Т. 22, № 9S. — Ст. 37-83.
25. Гиперурикемия и ее корреляты в Российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Шальнова, А. Д. Деев, Г. В. Артамонова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2014. — Т. 10, № 2. — С. 153–159.

26.Гиперурикемия и проблема хронической болезни почек / А. В. Щербак, Л. В. Козловская, И. Н. Бобкова [и др.] // Терапевтический архив. — 2013. — Т. 85, № 6. — С. 100–103.

27.Гиперурикемия, подагра и коморбидность / Н. А. Шостак, Н. Г. Правдюк, Т. К. Логинова, Г. Н. Лазаренко // Клиницист. — 2022. — Т. 16, № 3. — С. 58–64.

28.Гиперурикемия и снижение скорости клубочковой фильтрации в популяции населения Нижегородского региона / Н. Ю. Боровкова, В. К. Курашин, А. С. Токарева [и др.] // Терапия. — 2023. — Т. 9, № 3 (65). — С. 36–43.

29.Головач, И. Ю. Бессимптомная гиперурикемия: тайные взаимосвязи, невидимые эффекты и потенциальные осложнения / И. Ю. Головач, Е. Д. Егудина, С. Х. Тер-Вартаньян // Научно-практическая ревматология. — 2020. — Т. 58, № 6. — С. 725–733.

30.Дадаева, В. А. Состояние сосудистой стенки и уровень мочевой кислоты у мужчин с низким и умеренным сердечно-сосудистым риском в зависимости от индекса массы тела / В. А. Дадаева, А. И. Королев, А. А. Федорович [и др.] // Профилактическая медицина. — 2024. — Т. 27, № 8. — С. 66–72.

31.Демидова, Т. Ю. За пределами ИМТ: обсуждаем новую концепцию определения и диагностики клинического ожирения / Т. Ю. Демидова, О. А. Кисляк, А. В. Стародубова [и др.] // Медицинский совет. — 2025. — Т. 19, № 6. — С. 86–98.

32.Делягин, В. М. Вегетативная нервная система и ее нарушения / В. М. Делягин // Эффективная фармакотерапия. — 2024. — Т. 20, № 17. — С. 22–28.

33.Доза фебуксостата, необходимая для достижения целевого уровня мочевой кислоты, у пациентов с нормальной и сниженной функцией почек / М. С. Елисеев, М. Н. Чикина, О. В. Желябина, Я. И. Кузьмина // Современная ревматология. — 2025. — Т. 19, № 2. — С. 92–97.

34.Долгова, Л. Н. Метаболические риски гиперурикемии / Л. Н. Долгова, И. Г. Красивина, Н. В. Долгов, Д. Г. Луговкина // Медицинский совет. — 2019. — № 18. — С. 76–84.

35.Драпкина, О. М. Эпидемиологические особенности неалкогольной жировой болезни печени в России (результаты открытого многоцентрового проспективного исследования-наблюдения DIREGL 01903) / О. М. Драпкина, В. Т. Ивашкин // Российский

журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 2014. — Т. 24, № 4. — С. 32–38.

36. Драпкина, О. М. Региональные условия проживания и распространенность, осведомленность, лечение и контроль артериальной гипертензии у пожилого населения с учетом коморбидности: результаты исследования ЭССЕ-РФ3 / О. М. Драпкина, С. А. Максимов, М. В. Гончаров [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2025. — Т. 24, № 12. — С. 6–16.

37. Дроздецкий, С. И. Сравнительная оценка влияния двух режимов антигипертензивной терапии на артериальную ригидность / С. И. Дроздецкий, К. В. Кучин, Ю. Р. Тихомирова // Дневник казанской медицинской школы. — 2016. — № 1 (11). — С. 29–34.

38. Дудникова, А. В. Современные представления о роли бессимптомной гиперурикемии в формировании хронической болезни почек и кардиоваскулярного риска / А. В. Дудникова, Р. А. Мехрабов, А. Р. Алиева [и др.] // Клиническая нефрология. — 2024. — № 1. — С. 70–75.

39. Дыдыкина, И. С. Возможности уратснижающей терапии у пациентов с подагрой и сниженной функцией почек / И. С. Дыдыкина, Е. В. Арутюнова, П. С. Коваленко, К. М. Михайлов // Эффективная фармакотерапия. — 2021. — Т. 17, № 21. — С. 34–39.

40. Елисеев, М. С. Гиперурикемия как фактор поражения почек и мишень терапии / М. С. Елисеев // Эффективная фармакотерапия. — 2020. — Т. 16, № 6. — С. 30–35.

41. Елисеев, М. С. Сравнение частоты и количества употребления в пищу мясных продуктов у пациентов с подагрой и асимптоматической гиперурикемией (предварительные данные пилотного исследования) / М. С. Елисеев, О. В. Желябина, Е. В. Черемушкина // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2023. — Т. 7, № 7. — С. 445–451.

42. Елисеев, М. С. Фебуксостат: новые возможности и перспективы применения / М. С. Елисеев, Я. И. Кузьмина // Современная ревматология. — 2026. — Т. 20, № 3. — С. 98–102.

43. Елисеева, М. Е. Значение гиперурикемии в развитии заболеваний человека и методы ее коррекции / М. Е. Елисеева, М. С. Елисеев // Доктор.Ру. — 2019. — № 2 (157). — С. 47–54.

44. Желябина, О. В. Ингибиторы ксантиноксидазы при асимптоматической гиперурикемии / О. В. Желябина, М. С. Елисеев // Современная ревматология. — 2019. — Т. 13, № 4. — С. 137–142.

45. Жугрова, Е. С. Параметры жесткости артерий у пациенток с постменопаузальным остеопорозом / Е. С. Жугрова, В. И. Мазуров, И. Б. Беляева // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2025. — Т. 9, № 9. — С. 628–634.

46. Карамнова, Н. С. Ассоциации характера питания и абдоминального ожирения во взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, С. А. Шальнова, А. И. Рытова [и др.] // Российский кардиологический журнал. — 2021. — Т. 26, № 5. — С. 43–63.

47. Карамнова, Н. С. Ассоциация гиперурикемии с характером питания и потреблением алкоголя во взрослой популяции. Результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, О. Б. Швабская, А. И. Рытова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 12. — С. 41–60.

48. Ким, Т. В. Двухэнергетическая компьютерная томография в диагностике подагры / Т. В. Ким, В. Д. Удодов, Д. А. Погоченкова [и др.] // Вестник СурГУ. Медицина. — 2025. — Т. 18, № 1. — С. 54–60.

49. Клинические рекомендации «Ожирение» Минздрава России. Версия 2024 года /И.И. Дедов, Н.Г. Мокрышева, Г.А. Мельниченко [и др.] // Вестник репродуктивного здоровья. — 2025. — Т. 4. — №2. — С. 14-30.

50. Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) / Ассоциация нефрологов. — 2024. — 256 с.

51. Клинические рекомендации. Идиопатическая подагра / Ассоциация ревматологов России. — 2025. — 66 с.

52. Кобалава, Ж. Д. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2024 / Ж. Д. Кобалава, А. О. Конради, С. В. Недогода, Е. В. Шляхто // Российский кардиологический журнал. — 2024. — Т. 29, № 9. — Ст. 6117.

53. Ковалёва, И. В. Многогранная гиперурикемия: современные подходы к диагностике начиная с бессимптомной стадии и выбору стратегии лечения / И. В. Ковалёва // Лечащий Врач. — 2021. — № 6 (24). — С. 64–71.

54. Консенсус для врачей по ведению пациентов с бессимптомной гиперурикемией в общетерапевтической практике / О. М. Драпкина, В. И. Мазуров, А. И. Мартынов [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2024. — Т. 23, № 1. — Ст. 3737.

55. Консенсус по ведению пациентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском / И. Е. Чазова, Ю. В. Жернакова, О. А. Кисляк [и др.] // Системные гипертензии. — 2019. — Т. 16, № 4. — С. 8–21.

56. Ксенева, С. И. Дискоординация вегетативного обеспечения функций в патогенезе метаболического синдрома: дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.03 / Ксенева Светлана Игоревна; Сибирский государственный медицинский университет. — Томск, 2020. — 282 с.

57. Кузнецов, А. А. Аортальное давление: референсные и диагностические значения / А. А. Кузнецов, Е. Е. Цветкова, Д. В. Денисова // Кардиология. — 2019. — Т. 59, № 3. — С. 11–17.

58. Лавренова, Е. А. Инсулинорезистентность при ожирении: причины и последствия / Е. А. Лавренова, О. М. Драпкина // Ожирение и метаболизм. — 2020. — Т. 17, № 1. — С. 48–55.

59. Логачева, И. В. Особенности функционального состояния и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы у подростков с артериальной гипертензией 1 степени / И. В. Логачева, Е. А. Гуничева, И. В. Брук // Артериальная гипертензия. — 2010. — Т. 16, № 6. — С. 552–558.

60. Мадянов, И. В. Гиперурикемия и сахарный диабет / И. В. Мадянов // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2019. — № 1 (1). — С. 20–24.

61. Мазуров, В. И. Влияние бессимптомной гиперурикемии на коморбидные заболевания и возможности ее коррекции / В. И. Мазуров, Р. А. Башкинов, И. З. Гайдукова, А. Ю. Фонтуренко // РМЖ. — 2021. — Т. 29, № 7. — С. 24–30.

62. Мазуров, В. И. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии / В. И. Мазуров, И. З. Гайдукова, А. Ю. Фонтуренко [и др.] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2021. — Т. 13, № 3. — С. 43–52.

63. Мазуров, В. И. Роль гиперурикемии в течении некоторых ревматических заболеваний / В. И. Мазуров, Р. А. Башкинов, Е. А. Трофимов // Терапия. — 2026. — Т. 12, № 1. — С. 108–118.

64. Мазуров, В. И. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии / В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, М. С. Петрова [и др.] // Медицинский совет. — 2020. — № 11. — С. 100–108.

65. Менопауза и гиперурикемия у женщин в российской популяции (результаты исследования ЭССЕ-РФ) / С. А. Максимов, С. А. Шальнова, Г. А. Муромцева [и др.] // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2021. — Т. 76, № 5. — С. 449–457.

66. Метаанализ наблюдательных когортных исследований о взаимосвязях бессимптомной гиперурикемии с хронической болезнью почек / В. И. Мазуров, О. М. Драпкина, А. И. Мартынов [и др.] // Терапия. — 2023. — Т. 9, № 10. — С. 21–39.

67. Миронова, О. Ю. Гиперурикемия и поражение почек у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями / О. Ю. Миронова // Терапевтический архив. — 2022. — Т. 94, № 12. — С. 1426–1430.

68. Мясникевич, А. А. Патогенетическое значение нарушений механизмов регуляции метаболизма пуринов / А. А. Мясникевич, Е. В. Тишковец // Евразийский союз ученых. Серия: медицинские, биологические и химические науки. — 2020. — № 2 (71). — С. 40–45.

69. Недогода, С. В. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы / С. В. Недогода, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2017. — № 1 (61). — С. 134–140.

70. Обрезан, А. А. Фотоплетизмография в оценке артериальной ригидности у лиц молодого, среднего и пожилого возраста / А. А. Обрезан, А. М. Туктаров // Фундаментальная наука и клиническая медицина — человек и его здоровье: материалы XXIV Международной медико-биологической конференции молодых исследователей

(Санкт-Петербург, 24 апреля 2021 года). — Санкт-Петербург: Сциентиа, 2021. — Т. 24. — С. 109–110.

71. Обрезан, А. А. Взаимосвязь факторов кардиоваскулярного риска и маркеров сердечно-сосудистого старения / А. А. Обрезан, Е. К. Сережина, Р. К. Кантемирова [и др.] // Кардиология: новости, мнения, обучение. — 2023. — Т. 11, № 3. — С. 30–42.
72. Ожирение: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российская ассоциация эндокринологов, Общество бариатрических хирургов. — Москва: Минздрав России, 2024. — 71 с.
73. Ожирение: оценка и тактика ведения пациентов: коллективная монография / О. М. Драпкина, И. В. Самородская, М. А. Старинская [и др.]; под ред. О. М. Драпкиной. — Москва: ФГБУ «НМИЦ ТПМ» Минздрава России: ООО «Силицея-Полиграф», 2021. — 174 с.
74. Парфенов, А. С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «Ангиоскан-01» / А. С. Парфенов // Поликлиника. — 2012. — № 2-1. — С. 70–74.
75. Пигарова, Е. А. Ожирение, сахарный диабет и витамин D / Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. — 2024. — Т. 21, № 3. — С. 316–324.
76. Пихлак, А. Э. Уратовый континуум: подходы к диагностике и лечению / А. Э. Пихлак // РМЖ. — 2024. — Т. 32, № 3. — С. 22–28.
77. Подагра: клинические рекомендации / Министерство здравоохранения Российской Федерации, Ассоциация ревматологов России. — Москва: Минздрав России, 2024. — 56 с.
78. Подзолков, В. И. Состояние сосудистой стенки и параметры микроциркуляции при контролируемой и неконтролируемой артериальной гипертензии / В. И. Подзолков, А. Е. Брагина, Д. У. Наткина [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. — 2019. — Т. 15, № 4. — С. 495–501.
79. Подзолков, В. И. Диагностика артериальной жесткости с помощью сердечно-лодыжечного сосудистого индекса. Согласованное мнение экспертов / В. И. Подзолков, Т. А. Сафронова, Ю. А. Васюк [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. — 2025. — Т. 24, № 8. — С. 44–81.

80. Распространенность гиперурикемии у профессиональных спортсменов и ее роль в генезе различных патологических состояний и обменных нарушений / М. С. Елисеев, И. Т. Выходец, И. В. Круглова, М. С. Елисеева // Современная ревматология. — 2018. — Т. 12, № 3. — С. 82–88.

81. Распространенность метаболически здорового ожирения по данным эпидемиологического обследования выборки 45–69 лет г. Новосибирска / С. В. Мустафина, Л. В. Щербакова, Д. А. Козупеева [и др.] // Ожирение и метаболизм. — 2018. — Т. 15, № 4. — С. 31–37.

82. Ребров, А. П. Боль, нестероидные противовоспалительные препараты и хроническая болезнь почек: непростые взаимоотношения / А. П. Ребров // Южно-Российский журнал терапевтической практики. — 2022. — Т. 3, № 2. — С. 25–31.

83. Ровда, Ю. И. Пуриноз (нервно-артритический диатез) и некоторые заболевания у детей и взрослых (уратная нефропатия, подагра, артериальная гипертензия, ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа) / Ю. И. Ровда, Л. М. Казакова, А. В. Вебер // Мать и дитя в Кузбассе. — 2004. — № 4 (19). — С. 4–8.

84. Романцова, Т. И. Молекулярные механизмы регуляции массы тела как мишени патогенетической терапии ожирения / Т. И. Романцова // Терапия. — 2015. — № 4 (4). — С. 71–78.

85. Таскина, Е. А. Остеоартрит и гиперурикемия: есть ли взаимосвязь? / Е. А. Таскина, Л. И. Алексеева, Н. Г. Кашеварова [и др.] // Доктор.Ру. — 2021. — Т. 20, № 7. — С. 26–31.

86. Таскина, Е. А. Клинико-инструментальная характеристика остеоартрита при гиперурикемии / Е. А. Таскина, А. М. Лила, Л. И. Алексеева [и др.] // Современная ревматология. — 2024. — Т. 18, № 5. — С. 81–89.

87. Тимофеев, Ю. С. Биологические маркеры при ожирении: фундаментальные и клинико-лабораторные аспекты / Ю. С. Тимофеев, О. Н. Джиоева, О. М. Драпкина. — Москва: ООО «Типография ПМГ», 2024. — 106 с.

88. Титова, Е. А. Обмен пуринов в норме и при патологии (часть I) / Е. А. Титова, Ю. С. Калинкина, А. А. Микаелян [и др.] // Лечебное дело. — 2024. — № 3. — С. 166–172.

89. Титова, Е. А. Обмен пуринов в норме и при патологии (часть II) / Е. А. Титова, Ю. С. Калинкина, А. А. Микаелян [и др.] // Лечебное дело. — 2024. — № 4. — С. 134–139.
90. Цинзерлинг, А. Ю. Влияние гиперурикемии на клинико-иммунологические аспекты псориатического артрита / А. Ю. Цинзерлинг, И. З. Гайдукова, В. И. Мазуров [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2025. — Т. 9, № 3. — С. 156–161.
91. Цинзерлинг А.Ю. Бессимптомная гиперурикемия и рентгенологическое прогрессирование ревматоидного артрита. / Цинзерлинг А.Ю., Мазуров В.И., Гайдукова И.З. и др. // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т.6, №8. – с. 470–479.
92. Цинзерлинг, А. Ю. Гиперурикемия у пациентов со спондилоартритами / А. Ю. Цинзерлинг, О. В. Инамова, И. З. Гайдукова // РМЖ. Медицинское обозрение. — 2026. — Т. 10, № 3. — С. 122–128.
93. Цурко, В. В. Подагра, гиперурикемия и сердечно-сосудистые заболевания. Подходы к фармакотерапии / В. В. Цурко, Т. Е. Морозова // Лечащий врач. — 2018. — № 8. — С. 52–55.
94. Шабалин, В. В. Бессимптомная гиперурикемия: очевидное, спорное, гипотетическое / В. В. Шабалин, Ю. И. Гринштейн, Р. Р. Руф, Н. С. Самсонов // Профилактическая медицина. — 2023. — Т. 26, № 7. — С. 103–109.
95. Патогенетическое значение индекса жесткости и индекса аугментации при артериальной гипертензии в развитии сердечно-сосудистой патологии и гериатрических синдромов у женщин пожилого и старческого возраста / С. Г. Горелик, Ю. Ф. Шевченко, Е. С. Малютина [и др.] // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2018. — Т. 41, № 1. — С. 5–13.
96. Юсенко, С. Р. Ожирение в России: динамика распространенности и половозрастная структура с конца XX века / С. Р. Юсенко, Т. С. Зубкова, А. С. Сорокин, Д. А. Халтурина // Общественное здоровье. — 2024. — Т. 4, № 3. — С. 17–29.
97. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout / P. Richette, M. Doherty, E. Pascual et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2020. — Vol. 79, № 1. — P. 31–38.
98. 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 (ESC) and

the European Society of Hypertension (ESH). / B. Williams, G. Mancia, W. Spiering et al. // Eur Heart J. — 2018. — Vol. 39. — Art. 3021–104.

99. 2019 Guidelines for management of hyperuricemia and gout 3rd Edition / I. Hisatome, K. Ichida, I. Mineo et al. // Gout and Uric & Nucleic Acids. — 2020. — Vol. 44, Suppl. — P. 1–40.

100. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout / J. D. FitzGerald, N. Dalbeth, T. Mikuls et al. // Arthritis Care & Research. — 2020. — Vol. 72, № 6. — P. 744–760.

101. A dynamics association study of gut barrier and microbiota in hyperuricemia / Q. Lv, J. Zhou, C. Wang, X. et al. // Frontiers in Microbiology. — 2023. — Vol. 14. — Art. 1287468.

102. A Retrospective, Cross-Sectional Study on the Prevalence of Hyperuricemia Using a Japanese Healthcare Database / S. Higa, M. Yoshida, D. Shima et al. // Archives of Rheumatology. — 2020. — Vol. 35, № 1. — P. 41–51.

103. A single number for advocacy and communication—worldwide more than 850 million individuals have kidney diseases / K. J. Jager, C. Kovesdy, R. Langham et al. // Kidney International. — 2019. — Vol. 96, № 5. — P. 1048–1050.

104. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994 / K. Sakata, T. Hashimoto, H. Ueshima et al. // European Journal of Epidemiology. — 2001. — Vol. 17, № 5. — P. 461–468.

105. Adipose Tissue Insulin Resistance Is Positively Associated with Serum Uric Acid Levels and Hyperuricemia in Northern Chinese Adults / H. Sun, X. Chang, N. Bian et al. // Frontiers in Endocrinology. — 2022. — Vol. 13. — Art. 835154.

106. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease / W. T. Garvey, A. J. Garber, J. I. Mechanick et al. // Endocrine Practice. — 2014. — Vol. 20, № 9. — P. 977–989.

107. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity / W. T. Garvey, J. I. Mechanick, E. M. Brett et al. // Endocrine Practice. — 2016. — Vol. 22, Suppl. 3. — P. 1–203.

108. An exploratory ultrasound study of early gout / S. Ottaviani, A. Allard, T. Bardin, P. Richette // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2011. — Vol. 29, № 5. — P. 816–821.

109. Ang SB. Utility of photoplethysmography in detecting elevated blood glucose among non-diabetics. / SB Ang, MT Chua, B Shi et al. // Singapore Med J. — 2024. — P. 156.

110. Annual change in eGFR in renal hypouricemia: a retrospective pilot study / S. Sugihara, Y. Yamamoto, K. Teramoto et al. // Clinical and Experimental Nephrology. — 2025. — Vol. 29, № 2. — P. 173–181.

111. Application of the AACE/ACE advanced framework for the diagnosis of obesity and cardiometabolic disease staging in a general population from 3 regions of Venezuela: the VEMSOLS STUDY results / R. Nieto-Martínez, J. P. González-Rivas, E. Ugel et al. // Endocrine Practice. — 2018. — Vol. 24, № 1. — P. 6–13.

112. Asmar R. Blood pressure measurement and assessment of arterial structure and function: an expert group position paper / R Asmar, G Stergiou, A de la Sierra et al. // Journal of Hypertension. — 2024. — Vol. 42, № 9. — P. 1465–1481.

113. Association between change in serum uric acid and rapid decline in kidney function in China / Y. Li, J. Luo, X. Liu et al. // Scientific Reports. — 2024. — Vol. 14, № 1. — Art. 25140.

114. Association between hypouricemia and reduced kidney function: A cross-sectional population-based study in Japan / M. Wakasugi, J. J. Kazama, I. Narita et al. // American Journal of Nephrology. — 2015. — Vol. 41, № 2. — P. 138–146.

115. Associations between hyperuricemia and ultrasound-detected knee synovial abnormalities in middle-aged and older population: a cross-sectional study / Q. Weng, T. Jiang, W. Zhang et al. // J Orthop Surg Res. — 2024. — Vol. 19, № 1. — Art. 226.

116. Association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis in older outpatients / T.N. Cao, K.N. Huynh, H.T. Tran, M.D. Nguyen // European review for medical and pharmacological sciences. — 2022. — Vol. 26, № 18. — P. 6600–6607.

117. Association between Serum Uric Acid Level and ESRD or Death in a Korean Population / K. Kim, S. Go, H. E. Son et al. // Journal of Korean Medical Science. — 2020. — Vol. 35, № 47. — Art. e254.

118. Association of hypertension and hypertriglyceridemia on incident hyperuricemia: an 8-year prospective cohort study / Y. Zhang, M. Zhang, X. Yu et al. // Journal of Translational Medicine. — 2020. — Vol. 18, № 1. — Art. 409.

119. Association of kidney disease with prevalent gout in the United States in 1988–1994 and 2007–2010 / S. P. Juraschek, L. C. Kovell, E. R. Miller 3rd, A. C. Gelber // Seminars in Arthritis and Rheumatism. — 2013. — Vol. 42, № 6. — P. 551–561.

120. Association of uric acid with the decline in estimated glomerular filtration rate in middle-aged and elderly populations: evidence based on the China Health and Retirement Longitudinal Study / P. Liu, Y. Liang, S. Cui et al. // BMJ Open. — 2023. — Vol. 13, № 4. — Art. e071771.

121. Asymptomatic hyperuricemia without comorbidities predicts cardiometabolic diseases: five-year Japanese cohort study / M. Kuwabara, K. Niwa, I. Hisatome et al. // Hypertension. — 2017. — Vol. 69, № 6. — P. 1036–1044.

122. Barkas, F. Uric acid and incident chronic kidney disease in dyslipidemic individuals / F. Barkas, M. Elisaf, E. Liberopoulos et al. // Current Medical Research and Opinion. — 2018. — Vol. 34, № 7. — P. 1193–1199.

123. BEST Research Group. Relationship between Serum Uric Acid and Vascular Function and Structure Markers and Gender Difference in a Real-World Population of China-From Beijing Vascular Disease Patients Evaluation Study (BEST) Study. / H Liu, J Liu, H Zhao et al. // J Atheroscler Thromb. — 2018. — Vol. 25, № 3. — P. 254–261.

124. Borlaug, B. A. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets / B. A. Borlaug, M. D. Jensen, D. W. Kitzman et al. // Cardiovascular Research. — 2022. — Vol. 118, № 18. — P. 3434–3450.

125. Bortolotti M. Xanthine oxidoreductase: One enzyme for multiple physiological tasks / Bortolotti M., Polito L., Battelli M.G., Bolognesi A. // Redox Biol. — 2021. — № 41. — P. 101882.

126. Boutari, C. A 2022 update on the epidemiology of obesity and a call to action: as its twin COVID-19 pandemic appears to be receding, the obesity and dysmetabolism pandemic continues to rage on / C. Boutari, C. S. Mantzoros // Metabolism. — 2022. — Vol. 133. — Art. 155217.

127. Budoff MJ. Clinical Applications Measuring Arterial Stiffness: An Expert Consensus for the Application of Cardio-Ankle Vascular Index / MJ Budoff, B Alpert, JA Chirinos et al. // Am J Hypertens. — 2022. — Vol. 35, № 5. — P. 441–453.

128. Bussebee, B. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification / B. Bussebee, W. Ghusn, L. Cifuentes, A. Acosta // Mayo Clinic Proceedings. — 2023. — Vol. 98, № 12. — P. 1842–1857.

129. Butler, F. The Epidemiology and Genetics of Hyperuricemia and Gout across Major Racial Groups: A Literature Review and Population Genetics Secondary Database Analysis / F. Butler, A. Alghubayshi, Y. Roman // Journal of Personalized Medicine. — 2021. — Vol. 11, № 4. — Art. 231.

130. Cardiel, M. H. Community based study to estimate prevalence, burden of illness and help seeking behavior in rheumatic diseases in Mexico City. A COPCORD study / M. H. Cardiel, J. Rojas-Serrano // Clinical and Experimental Rheumatology. — 2002. — Vol. 20, № 5. — P. 617–624.

131. Cause of persistent hypouricemia in outpatients / I. Hisatome, K. Ogino, H. Kotake et al. // Nephron. — 1989. — Vol. 51, № 1. — P. 13–16.

132. Chronic kidney disease: Which role for xanthine oxidoreductase activity and products? / L. Polito, M. Bortolotti, M. G. Battelli, A. Bolognesi // Pharmacological Research. — 2022. — Vol. 184. — Art. 106407.

133. Clinical and molecular analysis of patients with renal hypouricemia in Japan-influence of URAT1 gene on urinary urate excretion / K. Ichida, M. Hosoyamada, I. Hisatome et al. // Journal of the American Society of Nephrology. — 2004. — Vol. 15, № 1. — P. 164–173.

134. Clinical Classification of Obesity and Implications for Metabolic Dysfunction-Associated Fatty Liver Disease / Y. Ding, Q. Deng, M. Yang et al. // Frontiers in Endocrinology. — 2024. — Vol. 15. — Art. 1385474.

135. Clinical practice guideline for renal hypouricemia (1st edition) / A. Nakayama, K. Ichida, H. Matsuo et al. // Human Cell. — 2019. — Vol. 32, № 1. — P. 83–87.

136. Clinical significance of hypouricemia in hospitalized patients / K. Ogino, I. Hisatome, M. Saitoh et al. // Journal of Medicine. — 1991. — Vol. 22, № 1-2. — P. 76–82.

137. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016 / M. Chen-Xu, C. Yokose, S. K. Rai et al. // Arthritis & Rheumatology. — 2019. — Vol. 71, № 6. — P. 991–999.

138. Correlation Between Metabolic Syndrome and Hyperuricemia: A Systematic Review and Meta-analysis / J. Fan, C. Bian, J. Wang et al. // American Journal of Hypertension. — 2025. — Vol. 38, № 7. — P. 485–497.

139. Crosstalk Between Adipose Tissue Insulin Resistance and Liver Macrophages in non-Alcoholic Fatty Liver Disease / C. Rosso, K. Kazankov, R. Younes et al. // Journal of Hepatology. — 2019. — Vol. 71, № 5. — P. 1012–1021.

140. De Souza AL. Assessment of insulin sensitivity by the hyperinsulinemic euglycemic clamp: Comparison with the spectral analysis of photoplethysmography. / AL De Souza, GA Batista, SM Alegre // J Diabetes Complications. — 2017. — Vol. 31, № 1. — P. 128–133.

141. Dietary and lifestyle changes associated with high prevalence of hyperuricemia and gout in the Shandong coastal cities of Eastern China / Z. Miao, C. Li, Y. Chen et al. // Journal of Rheumatology. — 2008. — Vol. 35, № 9. — P. 1859–1864.

142. Dietary pattern and risk of hyperuricemia: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies / Z. Y. Wen, Y. F. Wei, Y. H. Sun, W. P. Ji // Frontiers in Nutrition. — 2024. — Vol. 11. — Art. 1218912.

143. Differential associations of transient hyperuricemia and transient hypouricemia with annual changes in estimated glomerular filtration rate in healthy participants: an observational study / N. Otani, K. Tomita, T. Takata et al. // BMC Nephrology. — 2026. — Vol. 27, № 1. — Art. 236.

144. Distribution and Characteristics of Hypouricemia within the Japanese General Population: A Cross-Sectional Study / S. Kawasoe, K. Ide, T. Usui et al. // Medicina. — 2019. — Vol. 55, № 3. — Art. 61.

145. Edmonton Obesity Staging System Prevalence and Association with Weight Loss in a Publicly Funded Referral-Based Obesity Clinic / K. L. Canning, R. E. Brown, S. Wharton et al. // Journal of Obesity. — 2015. — Vol. 2015. — Art. 619734.

146. Effect of central and peripheral fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives / G. Grassi, G. Seravalle, B. M. Cattaneo, G. Mancia // Journal of Hypertension. — 2004. — Vol. 22, № 12. — P. 2363–2369.

147. Effects of uric acid dysregulation on the kidney / L. V. Dissanayake, D. R. Spires, O. Palygin, A. Staruschenko // American Journal of Physiology. Renal Physiology. — 2020. — Vol. 318, № 5. — P. 1252–F1257.

148. Elevated uric acid increases the risk for kidney disease / R. P. Obermayr, C. Temml, G. Gutjahr et al. // Journal of the American Society of Nephrology. — 2008. — Vol. 19, № 12. — P. 2407–2413.

149. Engineered Escherichia coli Nissle 1917 with urate oxidase and an oxygen-recycling system for hyperuricemia treatment / R. Zhao, Z. Li, Y. Sun et al. // Gut Microbes. — 2022. — Vol. 14, № 1. — Art. 2070391.

150. Epidemiology of rheumatic diseases in Mixtec and Chontal indigenous communities in Mexico: A cross-sectional community-based study / F. Julian-Santiago, C. Garcia-Garcia, I. Garcia-Olivera et al. // Clinical Rheumatology. — 2016. — Vol. 35, Suppl. 1. — P. 35–42.

151. Estimated pulse wave velocity as a measure of vascular aging / K. S. Heffernan, L. Stoner, A. S. London et al. // PLoS One. — 2023. — Vol. 18, № 1. — Art. e0280896.

152. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk: 2021 update / C. Borghi, J. Domienik-Karłowicz, A. Tykarski et al. // Cardiology Journal. — 2021. — Vol. 28, № 1. — P. 1–14.

153. Expert Consensus on the Clinical Use of Pulse Wave Velocity in Asia. / JB Park, JE Sharman, Y Li et al. // Pulse (Basel). — 2022. — Vol. 10, № 1-4. — P. 1–18.

154. Exploring the Relationship Between Different Obesity Metabolism Indices and Hyperuricemia in Patients with Hypertension and Coronary Heart Disease / Y. Li, S. Yi, W. Jiang, M. Gong // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. — 2024. — Vol. 17. — P. 3817–3832.

155. Fang, J. Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES I epidemiologic follow-up study, 1971–1992 / J. Fang, M. H. Alderman // JAMA. — 2000. — Vol. 283, № 18. — P. 2404–2410.

156. Feig, D. I. Uric acid and cardiovascular risk / D. I. Feig, D. H. Kang, R. J. Johnson // New England Journal of Medicine. — 2008. — Vol. 359, № 17. — P. 1811–1821.

157. Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016–40 for 195 countries and territories / K. J. Foreman, N. Marquez, A. Dolgert et al. // The Lancet. — 2018. — Vol. 392, № 10159. — P. 2052–2090.

158. Gender differences in association between uric acid and all-cause mortality in patients with chronic heart failure / V. Stubnova, I. Os, A. Høieggen et al. // BMC Cardiovascular Disorders. — 2019. — Vol. 19, № 1. - Art. 4.

159. Golmohammadi, S. Prevalence and Risk Factors of Hyperuricemia in Patients with Chronic Kidney Disease and Non-Alcoholic Fatty Liver / S. Golmohammadi, M. Tavasoli, N. Asadi // Clinical and Experimental Gastroenterology. — 2020. — Vol. 13. — P. 299–304.

160. Gonçalves, D. L. N. A systematic review and meta-analysis of the association between uric acid levels and chronic kidney disease / D. L. N. Gonçalves, T. R. Moreira, L. S. da Silva // Scientific Reports. — 2022. — Vol. 12, № 1. — Art. 6251.

161. Grassi, G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives / G. Grassi // Hypertension. — 2009. — Vol. 54, № 4. — P. 690–697.

162. Hakoda, M. Increasing trend of asymptomatic hyperuricemia under treatment with urate-lowering drugs in Japan / M. Hakoda, F. Kasagi // Modern Rheumatology. — 2019. — Vol. 29, № 5. — P. 880–884.

163. Hellqvist H. Estimation of aortic stiffness by finger photoplethysmography using enhanced pulse wave analysis and machine learning. / H Hellqvist, M Karlsson, J Hoffman et al. // Front. Cardiovasc. Med. — 2024. — № 11. — Art. 1350726.

164. Hyper-Uricemia and Gouty Access in the Adult Population of the Southeast of Gabon: Biochemical Aspects / G. R. Ndong Atome, R. L. Ngoua Meye Misso, C. Sima Obiang et al. // Diseases. — 2018. — Vol. 6, № 1. — Art. 19.

165. Hyperuricemia and its associated factors among adult staff members of the ethiopian public health institute, Ethiopia / M. D. Molla, A. Bekele, D. S. Melka et al. // International Journal of General Medicine. — 2021. — Vol. 14. — P. 1437–1447.

166. Hyperuricemia is independently associated with endothelial dysfunction in postmenopausal women but not in premenopausal women / T. Maruhashi, A. Nakashima, J. Soga et al. // BMJ Open. — 2013. — Vol. 3, № 11. — Art. e003659.

167. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure / S. Hamaguchi, T. Furumoto, M. Tsuchihashi-Makaya et al. // International journal of cardiology. — 2011. — Vol. 151, № 2. — P. 143–147.

168. Hypouricemia in the emergency department: A retrospective, single-center study / R. Makinouchi, T. Koyama, S. Machida, N. Imai // Health Science Reports. — 2023. — Vol. 6, № 8. — Art. e1467.

169. Hypouricemia and mortality risk in the US general population. / D'Silva KM, Yokose C, Lu N et al. // Arthritis Care Res (Hoboken). — 2021. — Vol. 73. — P. 1171–1179.

170. Identification of a plausible serum uric acid cut-off value as prognostic marker of stroke: the uric acid right for heart health (URRAH) study / V. Tikhonoff, E. Casiglia, P. Spinella et al.; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA) // Journal of Human Hypertension. — 2022. — Vol. 36, № 11. — P. 976–982.

171. Identification of the uric acid thresholds predicting an increased total and cardiovascular mortality over 20 years / A. Virdis, S. Masi, E. Casiglia et al. // Hypertension. — 2020. — Vol. 75, № 2. — P. 302–308.

172. Impact of Hyper- and Hypo-Uricemia on Kidney Function / J. Miake, I. Hisatome, K. Tomita et al. // Biomedicines. — 2023. — Vol. 11, № 5. — Art. 1258.

173. Intestinal Multi-Target Mechanisms of Natural Active Substances in Hyperuricemia Alleviation: Recent Progress / Y. Chen, Z. Pan, H. Li et al. // Nutrients. — 2026. — Vol. 18, № 6. — Art. 997.

174. J-shaped mortality relationship for uric acid in CKD / M. E. Suliman, R. J. Johnson, E. García-López et al. // American Journal of Kidney Diseases. — 2006. — Vol. 48, № 5. — P. 761–771.

175. Jordheim L.P. Recent updates on purine and pyrimidine metabolism in physiological and pathological settings. / L.P. Jordheim, G.J. Peters // Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. — 2020. — № 39. — P. 1273–1280.

176. J-shaped relationship between chronic kidney disease and serum uric acid levels: A cross-sectional study on the Korean population / B. S. Koo, H. J. Jeong, C. N. Son et al. // Journal of Rheumatic Diseases. — 2021. — Vol. 28, № 4. — P. 225–233.

177. Kamei K. Associations between serum uric acid levels and the incidence of nonfatal stroke: a nationwide community-based cohort study / K. Kamei, T. Konta, A. Hirayama // Clinical and Experimental Nephrology. — 2017. — Vol. 21, № 3. — P. 497–503.

178. Kaneko, K. Hypouricemia: Prevalence and clinical significance of hypouricemia / K. Kaneko, S. Fujimori // Medical Practice. — 1995. — Vol. 12, № 4. — P. 659–662.

179. Knowledge, Attitudes, and Practices about Hyperuricemia and Gout in Community Health Workers and Patients with Diabetes / S. Sun, L. Chen, D. Chen et al. // Healthcare (Basel). — 2024. — Vol. 12, № 11. — Art. 1072.

180. Koppula A. Feasibility of home-based tracking of insulin resistance from vascular stiffness estimated from the photoplethysmographic finger pulse waveform. / Koppula A, Asif AR, Barra RR, Sridharan KS. // Physiol Meas. — 2022. — Vol. 43, № 6. — P. 1–11.

181. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease // Kidney International. — 2024. — Vol. 105, № 4S. — P. S137–S314.

182. Krishnan, E. Reduced glomerular function and prevalence of gout: NHANES 2009–10 / E. Krishnan // PLoS One. — 2012. — Vol. 7, № 11. — Art. e43841.

183. Kritmetapak, K. Elevated Serum Uric Acid is Associated with Rapid Decline in Kidney Function: A 10-Year Follow-Up Study / K. Kritmetapak, S. Charoensri, R. Thaopanya, C. Pongchaiyakul // International Journal of General Medicine. — 2020. — Vol. 13. — P. 945–953.

184. Kuo C. F. Global epidemiology of gout: Prevalence, incidence and risk factors / C. F. Kuo, M. J. Grainge, W. Zhang, M. Doherty // Nature Reviews Rheumatology. — 2015. — Vol. 11, № 11. — P. 649–662.

185. Kuwabara M. The Optimal Range of Serum Uric Acid for Cardiometabolic Diseases: A 5-Year Japanese Cohort Study / M. Kuwabara, I. Hisatome, K. Niwa et al. // J Clin Med. — 2020. — Vol. 9, № 4. — P. 942.

186. Legendre, B. How to deal with missing data? Multiple imputation by chained equations: recommendations and explanations for clinical practice / B. Legendre, D. Cerasuolo, O. Dejardin, A. Boyer // Nephrologie & Therapeutique. — 2023. — Vol. 19, № 3. — P. 171–179.

187. Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later? / A. G. Izquierdo, A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva, M. C. Carreira // Nutrients. — 2019. — Vol. 11, № 11. — Art. 2704.

188. Loeb J.N. The influence of temperature on the solubility of monosodium urate. / J.N. Loeb // Arthritis Rheum. — 1972. — № 15. — P. 189–192.

189. Luo, Q. Serum uric acid and cardiovascular mortality in chronic kidney disease: a meta-analysis / Q. Luo, X. Xia, B. Li et al. // BMC Nephrology. — 2019. — Vol. 20, № 1. — Art. 18.

190. Maiuolo, J. Regulation of uric acid metabolism and excretion / J. Maiuolo, F. Oppedisano, S. Gratteri, C. Muscoli, V. Mollace // International Journal of Cardiology. — 2016. — Vol. 213. — P. 8–14.

191. Masenga, S. K. Mechanisms of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome / S. K. Masenga, L. S. Kabwe, M. Chakulya, A. Kirabo // International Journal of Molecular Sciences. — 2023. — Vol. 24, № 9. — Art. 7898.

192. Matsumoto, Y. Hypouricemia in the admitted patients / Y. Matsumoto, C. Tazawa, T. Ono et al. // Proceedings of the 76th Annual Meeting of Japanese Society of National Medical Services (Kumamoto, Japan, 7–8 October 2022). — 2022. — P. 56.

193. Mechanick, J. I. Adiposity-Based Chronic Disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement / J. I. Mechanick, D. L. Hurley, W. T. Garvey // Endocrine Practice. — 2017. — Vol. 23, № 3. — P. 372–378.

194. Mei, Y. Excess uric acid induces gouty nephropathy through crystal formation: A review of recent insights / Y. Mei, B. Dong, Z. Geng, L. Xu // Frontiers in Endocrinology. — 2022. — Vol. 13. — Art. 911968.

195. “Metabolic” type of hyperuricemia increases mortality mainly by leading to premature death from cardiovascular disease / J. Timsans, A. M. Kerola, V. M. Rantalaiho et al. // Mayo Clinic Proceedings. — 2024. — Vol. 99, № 11. — P. 1835–1837.

196. Mutations in glucose transporter 9 gene SLC2A9 cause renal hypouricemia / H. Matsuo, T. Chiba, S. Nagamori et al. // American Journal of Human Genetics. — 2008. — Vol. 83, № 6. — P. 744–751.

197. Nakayama A. Dysuricemia. / A Nakayama, M Kurajoh, Y Toyoda et al. // Biomedicines. — 2023. — Vol. 11, № 12. — P. 3169.

198. Net Acid Excretion and Urinary Organic Anions in Idiopathic Uric Acid Nephrolithiasis / I. A. Bobulescu, S. K. Park, L. H. R. Xu et al. // Clinical Journal of the American Society of Nephrology. — 2019. — Vol. 14, № 3. — P. 411–420.

199. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT) / C. M. McEniery, I. R. Hall, A. Qasem et al. // Journal of the American College of Cardiology. — 2005. — Vol. 46, № 9. — P. 1753–1760.

200. Obesity and atrial fibrillation: a narrative review from arrhythmogenic mechanisms to clinical significance / H. Shu, J. Cheng, N. Li, J. Wang, M. Kuwabara // Cardiovascular Diabetology. — 2023. — Vol. 22, № 1. — Art. 192.

201. Obesity and severe obesity forecasts through 2030 / E. A. Finkelstein, O. A. Khavjou, H. Thompson et al. // American Journal of Preventive Medicine. — 2012. — Vol. 42, № 6. — P. 563–570.

202. Obesity or BMI Paradox? Beneath the Tip of the Iceberg / L. M. Donini, A. Pinto, A. M. Giusti et al. // Frontiers in Nutrition. — 2020. — Vol. 7. — Art. 53.

203. Pandya, B. J. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the us general population: NHANES 2007–2008 / B. J. Pandya, H. K. Choi // The American Journal of Medicine. — 2012. — Vol. 125, № 7. — P. 679–687.

204. Panlu K., Zhou Z., Huang L. et al. Associations between obesity and hyperuricemia combing mendelian randomization with network pharmacology // Heliyon. — 2024. — Vol. 10, № 6. — P. 27074.

205. Photoplethysmogram analysis and applications: an integrative review / J. Park, H. S. Seok, S. S. Kim, H. Shin // Frontiers in Physiology. — 2022. — Vol. 12. — Art. 808451.

206. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments / C. L. Benn, P. Dua, R. Gurrell et al. // Frontiers in Medicine. — 2018. — Vol. 5. — Art. 160.

207. Popovych I. Uric acid, neuroendocrine-immune complex and metabolism: Relationships. / Popovych I., Gozhenko A.I., Bombushkar I.S. et al. // J Educ Health Sport. — 2023. — Vol. 36, № 1. — P. 135–159.

208. Postmenopausal status increases the risk of uric acid stones / Y. H. Chou, C. C. Li, W. J. Wu et al. // Experimental Gerontology. — 2024. — Vol. 196. — Art. 112570.

209. Predictors of metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD) in adults: a population-based study in Northeastern Iran / E. Taheri, A. Moslem, A. Mousavi-Jarrahi et al. // Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. — 2021. — Vol. 14, Suppl. 1. — P. S102–S111.

210. Prevalence and possible causes of hypouricemia at a tertiary care hospital / C. N. Son, J. M. Kim, S. H. Kim et al. // The Korean Journal of Internal Medicine. — 2016. — Vol. 31, № 5. — P. 971–976.

211. Prevalence of adiposity-based chronic disease and its association with anthropometric and clinical indices: a cross-sectional study / L. E. González-Salazar, A. E. Serralde-Zúñiga, A. Flores-López et al. // British Journal of Nutrition. — 2023. — Vol. 130, № 1. — P. 93–102.

212. Prevalence of adiposity-based chronic disease in middle-aged adults from Czech Republic: The Kardiovize study / J. P. Gonzalez-Rivas, J. I. Mechanick, J. P. Hernandez et al. // Obesity Science & Practice. — 2021. — Vol. 7, № 5. — P. 535–544.

213. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey / L. Zhang, F. Wang, L. Wang et al. // The Lancet. — 2012. — Vol. 379, № 9818. — P. 815–822.

214. Prevalence of Hyperuricemia Among Chinese Adults: Findings from Two Nationally Representative Cross-Sectional Surveys in 2015-16 and 2018-19 / M. Zhang, X. Zhu, J. Wu et al. // Frontiers in Immunology. — 2022. — Vol. 12. — Art. 791983.

215. Prevalence of Hyperuricemia and Gout in Mainland China from 2000 to 2014: A Systematic Review and Meta-Analysis / R. Liu, C. Han, D. Wu et al. // Biomed Res Int. — 2015. — P. 762820.

216. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. / Y. Zhu, BJ Pandya, HK Choi. // Arthritis Rheum. — 2011. — Vol. 63, № 10. — P. 3136–3141.

217. Prevalence and clinical significance of hypouricemia in the emergency department. / Şengüldür E, Demir MC, Selki K. // Medicine (Baltimore). — 2024. — Vol. 103, № 52. — P. 41105.

218. Ramsdell, C. M. The clinical significance of hypouricemia / C. M. Ramsdell, W. N. Kelley // Annals of Internal Medicine. — 1973. — Vol. 78, № 2. — P. 239–242.

219. Real-world treatment of gout and asymptomatic hyperuricemia: A cross-sectional study of Japanese health insurance claims data / R. Koto, A. Nakajima, H. Horiuchi, H. Yamanaka // Modern Rheumatology. — 2021. — Vol. 31, № 1. — P. 261–269.

220. Relation of BMI and waist circumference with the risk of new-onset hyperuricemia in hypertensive patients / Q. Li, R. Li, S. Zhang et al. // QJM: An International Journal of Medicine. — 2022. — Vol. 115, № 5. — P. 271–278.

221. Relationship between serum urate concentration and clinically evident incident gout: an individual participant data analysis / N. Dalbeth, A. Phipps-Green, C. M. Frampton et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. — 2018. — Vol. 77, № 7. — P. 1048–1052.

222. Relationships between diuretic-related hyperuricemia and cardiovascular events: data from the URic acid right for heArt health study / A. Maloberti, M. Bombelli, R. Facchetti [et al.]; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA) // Journal of Hypertension. — 2021. — Vol. 39, № 2. — P. 333–340.

223. Relationship of Arterial stiffness index and pulse pressure with cardiovascular disease and mortality / M. A. Said, R. N. Eppinga, E. Lipsic et al. // Journal of the American Heart Association. — 2018. — Vol. 7, № 2. — P. 7621.

224. Relationship between serum uric acid levels and hypertension among Japanese individuals not treated for hyperuricemia and hypertension / M. Kuwabara, K. Niwa, Y. Nishi et al. // Hypertens Res. — 2014. — Vol. 37, № 8. — P. 785–789.

225. Roberie, D. R. What is the prevalence of resistant hypertension in the United States? / D. R. Roberie, W. J. Elliott // Current Opinion in Cardiology. — 2012. — Vol. 27, № 4. — P. 386–391.

226. Roman, Y. M. The Daniel K. Inouye College of Pharmacy scripts: perspectives on the epidemiology of gout and Hyperuricemia / Y. M. Roman // Hawaii Journal of Medicine & Public Health. — 2019. — Vol. 78, № 2. — P. 71–76.

227. Rubino F. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. / F Rubino, DE Cummings, RH Eckel et al. // Lancet Diabetes Endocrinol. — 2025. — Vol. 13, № 3. — P. 221–262.

228. Ryan, D. H. Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over / D. H. Ryan, S. R. Yockey // Current Obesity Reports. — 2017. — Vol. 6, № 2. — P. 187–194.

229. Serum uric acid and fatal myocardial infarction: detection of prognostic cut-off values: the URRAH (Uric Acid Right for Heart Health) study / E. Casiglia, V. Tikhonoff, A. Virdis [et al.]; Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA) // Journal of Hypertension. — 2020. — Vol. 38, № 3. — P. 412–419.

230. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study / B. F. Culleton, M. G. Larson, W. B. Kannel, D. Levy // Annals of Internal Medicine. — 1999. — Vol. 131, № 1. — P. 7–13.

231. Serum uric acid and risk of incident chronic kidney disease: a national cohort study and updated meta-analysis / N. Wu, J. Xia, S. Chen et al. // Nutrition & Metabolism. — 2021. — Vol. 18, № 1. — Art. 94.

232. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies / P. Zhu, Y. Liu, L. Han et al. // PLoS One. — 2014. — Vol. 9, № 6. — Art. e100801.

233. Serum uric acid predicts heart failure in a large Italian cohort: search for a cut-off value the URic acid right for heArt health study / M. L. Muiesan, M. Salvetti, A. Virdis [et al.];

Working Group on Uric Acid and Cardiovascular Risk of the Italian Society of Hypertension (SIIA) // Journal of Hypertension. — 2021. — Vol. 39, № 1. — P. 62–69.

234. Serum uric acid/serum creatinine ratio as a predictor of cardiovascular events: Detection of prognostic cardiovascular cut-off values / E. Casiglia, V. Tikhonoff, A. Virdis et al. // Journal of Hypertension. — 2023. — Vol. 41, № 1. — P. 180–186.

235. Sex, age, and racial/ethnic disparities in hyperuricemia prevalence and risk factors among U.S. adults: An analysis of NHANES 2007-2018 data / Y. Zou, L. Zhang, J. Xu et al. // PLoS One. — 2026. — Vol. 21, № 2. — Art. e0337714.

236. Sex-Specific Association of Uric Acid and Kidney Function Decline in Taiwan / P. Y. Chang, Y. W. Chang, Y. F. Lin, H. C. Fan // Journal of Personalized Medicine. — 2021. — Vol. 11, № 5. — Art. 415.

237. Sex-specific effect of serum urate levels on coronary heart disease and myocardial infarction prevention: a mendelian randomization study / F. Yang, Y. Lu, S. Chen et al. // Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases. — 2022. — Vol. 32, № 5. — P. 1266–1274.

238. Shah, A. Obesity as a Disease: A Primer on Clinical and Physiological Insights / A. Shah, O. Davarci, P. Chaftari, E. Avenatti // Methodist DeBakey Cardiovascular Journal. — 2025. — Vol. 21, № 2. — P. 4–13.

239. Shu J. Hyperuricemia is associated with metabolic syndrome: A cross-sectional analysis of the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) / J Shu, R Zhao, H Xu et al. // Prev Med Rep. — 2023. — Vol. 21, № 36. — Art. 102520.

240. Stanford, F. C. Race, Ethnicity, Sex, and Obesity: Is It Time to Personalize the Scale? / F. C. Stanford, M. Lee, C. Hur // Mayo Clinic Proceedings. — 2019. — Vol. 94, № 2. — P. 362–363.

241. Temporal trends in hyperuricaemia in the Irish health system from 2006-2014: A cohort study / A. U. A. Kumar, L. D. Browne, X. Li et al. // PLoS One. — 2018. — Vol. 13, № 5. — Art. e0198197.

242. The case for uric acid-lowering treatment in patients with hyperuricaemia and CKD / Y. Sato, D. I. Feig, A. G. Stack, M. Kuwabara // Nature Reviews Nephrology. — 2019. — Vol. 15, № 12. — P. 767–775.

243. The Complex Relationship Between Serum Uric Acid, Endothelial Function and Small Vessel Remodeling in Humans / S. Masi, G. Georgiopoulos, G. Alexopoulos et al. // Journal of Clinical Medicine. — 2020. — Vol. 9, № 7. — Art. 2027.

244. The Impact of Hyperuricemia On Cardiometabolic Risk Factors In Patients With Diabetes Mellitus: A Cross-Sectional Study / L. Gaita, R. Timar, N. Lupascu et al. // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. — 2019. — Vol. 12. — P. 2003–2010.

245. The Metabolic Syndrome and Chronic Kidney Disease in U.S. Adults / J. Chen, P. Muntner, L. L. Hamm et al. // Annals of Internal Medicine. — 2004. — Vol. 140, № 3. — P. 167–174.

246. The Association Between Hyperuricemia and Obesity Metabolic Phenotypes in Chinese General Population: A Retrospective Analysis / X. Feng, Y. Yang, H. Xie et al. // Frontiers in Nutrition. — 2022. — Vol. 9. — Art. 773220.

247. The prevalence of gout and hyperuricaemia in Australia: An updated systematic review / K. Pathmanathan, P. C. Robinson, C. L. Hill, H. I. Keen // Seminars in Arthritis and Rheumatism. — 2021. — Vol. 51, № 1. — P. 121–128.

248. Timsans, J. Gout and Hyperuricemia: A Narrative Review of Their Comorbidities and Clinical Implications / J. Timsans, A. Palomäki, M. Kauppi // Journal of Clinical Medicine. — 2024. — Vol. 13, № 24. — Art. 7616.

249. Tu, Y. C. Metabolic Syndrome and Its Components Are Associated with New-Onset Hyperuricemia in a Large Taiwanese Population Follow-Up Study / Y. C. Tu, Y. H. Liu, S. C. Chen, H. M. Su // Nutrients. — 2023. — Vol. 15, № 5. — Art. 1083.

250. Uaratanawong, S. Prevalence of hyperuricemia in Bangkok population / S. Uaratanawong, S. Suraamornkul, S. Angkeaw, R. Uaratanawong // Clinical Rheumatology. — 2011. — Vol. 30, № 7. — P. 887–893.

251. Unraveling the heterogeneity of hyperuricemia using untargeted metabolomics and statistical modeling / J. Wang, Z. Zeng, W. Duan et al. // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. — 2026. — Vol. 275. — Art. 117444.

252. Uric acid and chronic kidney disease: Still more to do / R. J. Johnson, L. G. Sanchez-Lozada, M. A. Lanaspa et al. // Kidney International Reports. — 2023. — Vol. 8, № 2. — P. 229–239.

253. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis / H. Huang, B. Huang, Y. Li et al. // European Journal of Heart Failure. — 2014. — Vol. 16, № 1. — P. 15–24.

254. Uric Acid and Risk of Myocardial Infarction, Stroke and Congestive Heart Failure in 417,734 Men and Women in the Apolipoprotein Mortality Risk Study (AMORIS) / I. Holme, A. H. Aastveit, N. Hammar et al. // Journal of Internal Medicine. — 2009. — Vol. 266, № 6. — P. 558–570.

255. Uric Acid as a Risk Factor for Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease—Japanese Guideline on the Management of Asymptomatic Hyperuricemia / I. Hisatome, P. Li, J. Miake et al. // Circulation Journal. — 2021. — Vol. 85, № 2. — P. 130–138.

256. Uric acid level and elevated blood pressure in US adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2006 / L. F. Loeffler, A. Navas-Acien, T. M. Brady et al. // Hypertension. — 2012. — Vol. 59, № 4. — P. 811–817.

257. Uric acid level has a U-shaped association with loss of kidney function in healthy people: a prospective cohort study / E. Kanda, T. Muneyuki, Y. Kanno et al. // PLoS One. — 2015. — Vol. 10, № 2. — Art. e0118031.

258. Uric acid relationships with lipid profile and adiposity indices: Impact of different hyperuricemic thresholds / A. Maloberti, J. Vanoli, A. Finotto et al. // Journal of Clinical Hypertension. — 2023. — Vol. 25, № 1. — P. 78–85.

259. Vlachopoulos, C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis / C. Vlachopoulos, K. Aznaouridis, C. Stefanadis // Journal of the American College of Cardiology. — 2010. — Vol. 55, № 13. — P. 1318–1327.

260. Wang S. The association between asymptomatic hyperuricemia and knee osteoarthritis: data from the third National Health and Nutrition Examination Survey. / S. Wang, MH Pillinger, S Krasnokutsky, KE. Barbour // Osteoarthritis Cartilage. — 2019. — Vol. 27, № 9. — P. 1301–1308.

261. Wen S. Uric acid in health and disease: From physiological functions to pathogenic mechanisms. / S. Wen, H. Arakawa, I. Tamai // Pharmacol Ther. — 2024. — Vol. 256, № 4. — Art. 108615.

262. Yamanaka, H. Japanese guideline for the management of hyperuricemia and gout: Second edition / H. Yamanaka // Nucleosides, Nucleotides & Nucleic Acids. — 2011. — Vol. 30, № 12. — P. 1018–1029.

263. Yin, H. The role of the intestine in the development of hyperuricemia / H. Yin, N. Liu, J. Chen // Frontiers in Immunology. — 2022. — Vol. 13. — Art. 845684.

264. Zanelli S. Diabetes Detection and Management through Photoplethysmographic and Electrocardiographic Signals Analysis: A Systematic Review. / S Zanelli, M Ammi, M Hallab, MA El Yacoubi. // 2022. — Vol. 22, № 13. — Art. 4890.

265. Zhang, W. Z. Why does hyperuricemia not necessarily induce gout? / W. Z. Zhang // Biomolecules. — 2021. — Vol. 11, № 2. — Art. 280.