

Роль ретинол-связывающего белка 4, висфатина, оментина-1 и васпина у больных подагрой с различными фенотипами ожирения

Павлова Н. Н.¹, Волгина Е. В.^{1,2}, Медведева Т. А.³, Мишко М. Ю.¹

Цель. Изучить содержание ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), висфатина, оментина-1 и васпина в сыворотке крови больных подагрой с разными фенотипами ожирения, оценить динамику изучаемых показателей на фоне снижения веса при использовании аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

Материал и методы. Обследовано 117 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания. Больные были разделены на 2 группы исследования: 1-ю составили 43 пациента с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) ожирения и индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м²; группу сравнения — 74 человека с нездоровым фенотипом (МНЗФ) ожирения: наличием нарушений углеводного обмена, артериальной гипертензией и ИМТ ≥ 30 кг/м². Контрольная группа представлена 38 респондентами со МЗФ 1 степени. Изучали концентрацию в крови RBP4, оментина-1, висфатина, васпина, уровень мочевого кислоты сыворотки крови, высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ), инсулина, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), антропометрические показатели на момент включения в исследование и через 12 нед. на фоне терапии лираглутидом.

Результаты. У больных подагрой с МНЗФ ожирения выявлено увеличение уровня RBP4 и висфатина при одновременном снижении оментина-1 и васпина по сравнению с пациентами группы контроля и больными подагрой с отсутствием метаболических нарушений. Установлены взаимосвязи RBP4 и оментина-1 с компонентами метаболического синдрома: ИМТ, повышением уровня триглицеридов, увеличением общего холестерина, вЧСРБ, индексом инсулинорезистентности и гиперинсулинемией, а сниженный уровень васпина продемонстрировал лишь положительную связь с концентрацией холестерина липопротеинов высокой плотности ($p < 0,05$). Висфатин положительно коррелирует с уровнем диастолического артериального давления ($r = 0,29$, $p < 0,01$), количеством пораженных суставов ($r = 0,577$, $p < 0,01$), числом подагрических атак ($r = 0,63$, $p < 0,001$).

Заключение. RBP4 и оментин-1 коррелируют с ИМТ и повышением чувствительности к инсулину, тогда как висфатин демонстрирует связь с гиперурикемией и тяжестью подагрического артрита. Использование лираглутида способствует снижению веса на $11,0 \pm 5,7\%$, улучшает метаболический профиль больных подагрой, увеличивая содержание оментина-1, понижая концентрацию RBP4 и уровень мочевого кислоты сыворотки.

Ключевые слова: подагра, ожирение, RBP4, висфатин, оментин-1, васпин, лираглутид.

Отношения и деятельность: нет.

¹ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия Минздрава России, Чита; ²ЧУЗ Клиническая больница РЖД-Медицина, Чита; ³ГБУЗ Московский многопрофильный клинический центр "Коммунарка" Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия.

Павлова Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-0350-0698, Волгина Е. В.* — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, врач-нефролог, ORCID: 0000-0001-5955-1526, Медведева Т. А. — к.м.н., кардиолог отделения сердечно-сосудистой хирургии, ORCID: 0000-0001-8410-5827, Мишко М. Ю. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0003-3243-2951.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):
helen.niglova@yandex.ru

АД — артериальное давление, вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ — индекс массы тела, ИР — инсулинорезистентность, МК — мочевая кислота, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, СД — сахарный диабет, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, HOMA-IR — индекс инсулинорезистентности, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4.

Рукопись получена 31.03.2024

Рецензия получена 03.05.2024

Принята к публикации 08.05.2024



Для цитирования: Павлова Н. Н., Волгина Е. В., Медведева Т. А., Мишко М. Ю. Роль ретинол-связывающего белка 4, висфатина, оментина-1 и васпина у больных подагрой с различными фенотипами ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2024;29(5):5871. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5871. EDN HVLVVM

Role of retinol binding protein 4, visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with various obesity phenotypes

Pavlova N. N.¹, Volgina E. V.^{1,2}, Medvedeva T. A.³, Mishko M. Yu.¹

Aim. To study the serum level of retinol-binding protein 4 (RBP4), visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with different obesity phenotypes, as well as to assess the dynamics of studied parameters against the background of weight loss using an analog of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) liraglutide.

Material and methods. A total of 117 men with gout during the attack-free interval were examined. The patients were divided into 2 following groups: the 1st group consisted of 43 patients with a metabolically healthy obesity (MHO) and body mass index (BMI) ≥ 30 kg/m²; the second group consisted of 74 people with a metabolically unhealthy obesity (MUO) (carbohydrate metabolism disorders, hypertension (HTN) and BMI ≥ 30 kg/m²). The control group was represented by 38 respondents with a class 1 MHO. The blood concentrations of RBP4, omentin-1, visfatin, vaspin, serum uric acid, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP), HOMA-IR, anthropometric parameters were studied at the enrollment and 12 weeks later on the background of liraglutide therapy.

Results. In gout patients with obesity, an increase in RBP4 and visfatin levels was revealed with a simultaneous decrease in omentin-1 and vaspin compared with patients in the control group and patients with gout with no metabolic disorders. The interrelationships of RBP4 and omentin-1 with the following metabolic syndrome components were established: BMI, increased triglycerides (TGs), increased total cholesterol, hsCRP, HOMA-IR and hyperinsulinemia, and reduced vaspin levels showed only a positive relationship with the HDL-C concentration ($p < 0,05$). Visfatin positively correlates with diastolic blood pressure ($r = 0,29$, $p < 0,01$), the number of involved joints ($r = 0,577$, $p < 0,01$), the number of gout attacks ($r = 0,63$, $p < 0,001$).

Conclusion. RBP4 and omentin-1 correlate with BMI and increased insulin sensitivity, whereas visfatin demonstrates an association with hyperuricemia and severity of gouty arthritis. Liraglutide therapy contributes to weight loss by $11,0 \pm 5,7\%$, improves the metabolic profile of patients with gout, increasing the content of omentin-1, lowering the RBP4 and uric acid serum concentration.

Keywords: gout, obesity, RBP4, visfatin, omentin-1, vaspin, liraglutide.

Relationships and Activities: none.

¹Chita State Medical Academy, Chita; ²Russian Railways-Medicine Clinical Hospital, Chita; ³Kommunarka Moscow Multidisciplinary Clinical Center, Moscow, Russia.

Pavlova N.N. ORCID: 0000-0002-0350-0698, Volgina E.V.* ORCID: 0000-0001-5955-1526, Medvedeva T.A. ORCID: 0000-0001-8410-5827, Mishko M.Yu. ORCID: 0000-0003-3243-2951.

*Corresponding author:

helen.niglova@yandex.ru

Received: 31.03.2024 **Revision Received:** 03.05.2024 **Accepted:** 08.05.2024

For citation: Pavlova N. N., Volgina E. V., Medvedeva T. A., Mishko M. Yu. Role of retinol binding protein 4, visfatin, omentin-1 and vaspin in gout patients with various obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2024;29(5):5871. doi: 10.15829/1560-4071-2024-5871. EDN HVLVRM

Ключевые моменты

- У больных подагрой неблагоприятный фенотип ожирения характеризуется более тяжелым клиническим течением заболевания, гиперинсулинемией, повышением сыровоточного уровня ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), висфатина и атерогенной дислипидемией.
- У мужчин с подагрой независимо от фенотипа ожирения недостаток оментина-1 может способствовать развитию инсулинорезистентности и прогрессированию дислипидемии.
- Использование лираглутида у больных подагрой с метаболически нездоровым фенотипом ожирения способствует снижению веса на $11,0 \pm 5,7\%$, улучшению профиля адипоцитокинов с повышением содержания оментина-1, снижению уровня RBP4 и мочевого кислоты сыровотки крови.

Key messages

- In patients with gout, an unfavorable obesity phenotype is characterized by a more severe clinical course of the disease, hyperinsulinemia, increased serum levels of retinol-binding protein 4 (RBP4), visfatin, and atherogenic dyslipidemia.
- In men with gout, regardless of obesity phenotype, omentin-1 deficiency may contribute to insulin resistance and dyslipidemia progression.
- Liraglutide therapy in gout patients with a metabolically unhealthy obesity promotes weight loss by $11,0 \pm 5,7\%$, an improvement in the adipocytokine profile with an omentin-1 increase, a decrease in the of RBP4 and uric acid serum level.

Рост распространенности и заболеваемости подагрой во многих странах мира обусловлен метаболическими факторами, эпидемией ожирения и изменением рациона питания современного человека [1]. Ожирение может рассматриваться как один из значимых факторов прогрессирования сердечно-сосудистых осложнений у больных подагрой [2].

Механизмы взаимосвязи развития сердечно-сосудистых и метаболических нарушений при подагре представляют обширный научный интерес [3]. Жировая ткань влияет на различные метаболические пути через эндокринную регуляцию, активацию симпатической нервной системы, стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, индукцию окислительного стресса, иммуновоспалительные нарушения, развитие эндотелиальной дисфункции и атеросклеротического повреждения [2].

Многочисленные исследования продемонстрировали связь между ожирением и повышенным риском гиперурикемии и подагры [4]. Нормализация массы тела — важная составляющая успешного контроля над заболеванием, т.к. может снизить риск развития подагры и сердечно-сосудистых осложнений [5].

В связи с этим особый интерес представляет взаимосвязь адипокинового статуса с уровнем мочевого кислоты (МК) сыровотки крови у больных подагрой с различными фенотипами ожирения и их динамика на фоне коррекции веса у данной категории пациентов.

Цель: изучить содержание ретинол-связывающего белка 4 (RBP4), висфатина, оментина-1 и васпина в сыровотке крови больных подагрой с различными фенотипами ожирения, оценить динамику изучаемых показателей на фоне снижения веса при использовании аналога глюкагоноподобного пептида-1 лираглутида.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 117 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания (средний возраст $44,1 \pm 3,0$ лет), проходивших курс стационарного лечения в частном учреждении здравоохранения "Клиническая больница "РЖД-Медицина" города Чита". Работа проводилась в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и требованиями Хельсинкской декларации, одобрена локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЧГМА Минздрава России (протокол № 104 от 11.11.2020). У всех респондентов получено информированное согласие на участие

Таблица 1

**Метаболические факторы риска и антропометрические показатели
больных подагрой в зависимости от фенотипа ожирения**

Показатели	Контроль (n=38)	Подагра и МЗФ (n=43)	Подагра и МНЗФ (n=74)
ИМТ, кг/м ²	33,1 (30,7; 35,5)	31,5 (29,1; 33,1)	32,5 (30,8; 35,2)
ОТ, см	101,0 (90,2; 116,5)	95,0 (92,2; 197,0)	102,3 (94,2; 105,0)**
ХС-ЛВП, ммоль/л	1,2 (0,98; 1,28)	1,18 (1,13; 1,25)	0,9 (0,72; 1,09)*,**
ХС-ЛНП, ммоль/л	2,2 (2,03; 3,85)	2,5 (2,3; 2,8)*	3,7 (2,3; 4,6)*,**
ТГ, ммоль/л	1,3 (1,2; 2,5)	1,6 (1,3; 1,7)*	3,3 (2,4; 4,6)*,**
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	3,2 (2,3; 4,5)	2,4 (1,9; 2,7)	4,9 (4,2; 5,7)*,**
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,5)	4,6 (3,2; 4,9)	5,7 (5,3; 6,3)
Инсулин, мкМЕ/мл	14,4 (11,4; 20,6)	12,7 (10,4; 14,1)	22,5 (20,6; 25,9)*,**
вЧСРБ, мг/л	3,1 (1,3; 5,3)	5,2 (1,4; 4,3)*	9,7 (5,1; 14,2)*,**
RBP4, нг/мл	14,1 (13,1; 16,5)	16,1 (13,5; 19,5)*	23,7 (17,9; 34,3)*,**
Висфатин, нг/мл	0,55 (0,1; 0,6)	0,57 (0,45; 0,86)	0,81 (0,57; 0,91)*,**
Оментин-1, нг/мл	0,87 (0,29; 1,33)	0,32 (0,25; 0,72)*	0,21 (0,1; 0,3)*,**
Васпин, нг/мл	0,66 (0,44; 0,81)	0,73 (0,48; 1,51)*	0,64 (0,35; 0,84)**
Мочевая кислота сыворотки крови, мкмоль/л	257,5 (171,7; 320,0)	416,8 (237,2; 543,5)*	506,5 (399,0; 591,3)*,**
САД, мм рт.ст.	123,0 (120,2; 130,4)	130,7 (120,2; 150,0)	160,8 (145,1; 180,2)*,**
ДАД, мм рт.ст.	80,0 (74,2; 90,3)	79,1 (77,2; 80,4)	93,0 (86,5; 103,0)**

Примечание: * — статистическая значимость различий по сравнению с контролем ($p < 0,01$), ** — статистическая значимость различий по сравнению с группой метаболического здоровья ($p < 0,01$); здесь и далее данные представлены в виде Me (Q1; Q3).

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОТ — окружность талии, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4.

Таблица 2

Клиническая характеристика пациентов в группах с разным фенотипом ожирения (n/%)

Показатели	Подагра и МЗФ (n=43)	Подагра и МНЗФ (n=74)
Возраст (годы)	43,0 (38,4; 49,2)	47,5 (42,4; 54,4)
Курение, n (%)	12 (28,0)	37/(50,0)*
Сахарный диабет 2 типа	0/0	31/41,9
Длительность подагры (лет)	2,3 (1,6; 5,0)	7,0 (3,5; 12,4)*
Число пораженных суставов	2,0 (1,0; 5,0)	5,0 (2,0; 7,0)*
Количество суставных атак в год	2,0 (0,5; 3,0)	5,0 (2,2; 6,3)*
Длительность АГ (лет)	—	6,0 (3,0; 8,0)
Тофусы	7/16,3	23/31,1
Нефролитиаз	11/25,6	24/32,4
Длительность обострения (недель)	2,0 (1,0; 3,0)	5,0 (3,0; 7,0)
Возраст дебюта подагры (лет)	39,0 (31,5; 43,6)	32,1 (30,5; 42,3)*
Прием аллопуринола (n)	34/79,1	35/47,3
Регулярный приём аллопуринола	21/65,1	31/41,9
Прием фебуксостата (n)	14/32,5	13/17,6

Примечание: * — статистическая значимость различий между группами ($p < 0,01$).

Сокращения: АГ — артериальная гипертензия, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип.

в исследовании. Диагноз подагры установлен с учетом классификационных критериев ACR/EULAR по лечению подагры 2017г. В исследование не включали: пациентов старше 65 лет, с другими артропатиями, наличием новообразований, сахарным диабетом (СД) 1 типа, острым и/или обострением хронического воспалительного заболевания любой

этиологии. Определение уровня высокочувствительного С-реактивного белка (вЧСРБ) проводили с использованием твердофазного иммуноферментного анализа методом "ELISA". МК сыворотки крови изучена с помощью колориметрического метода ("HUMAN", Германия). Концентрацию RBP4, висфатина, оментина-1, васпина определяли методом им-

Таблица 3

**Корреляционный анализ адипокинов
с антропометрическими показателями,
показателями углеводного и уратного метаболизма
у больных подагрой с МНЗФ**

Показатели	Коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r)			
	RBP4 (нг/мл)	Висфатин (нг/мл)	Оментин-1 (нг/мл)	Васпин (нг/мл)
Возраст	0,11	0,19	0,002	0,08
ИМТ	0,39*	0,03	-0,71**	0,16
НОМА-IR	0,53**	0,11	-0,53**	0,001
ОТ	0,28*	0,18	-0,011	0,013
ОБ	0,11	0,03	-0,19	0,011
ОТ/ОБ	0,14	0,01	-0,13	0,1
вЧСРБ	0,42***	0,11	-0,24*	0,14
Инсулинемия	0,39*	0,001	-0,33**	0,08
Гликемия	0,06	0,31	-0,01	0,06
RBP4	—	0,48**	-0,014	0,004
Висфатин	0,58***	—	0,001	0,11
Оментин-1	-0,16	0,23*	—	0,12
Васпин	-0,66**	0,02	0,207	0,002
МК	0,31	0,31***	-0,41**	0,04
ТГ	0,47**	0,18	-0,01	0,021
ХС-ЛВП	-0,11	-0,28*	0,05	0,39**
ХС-ЛНП	0,21	0,004	-0,11	0,08
ОХС	0,38*	0,02	-0,001	0,06
САД	0,19	0,14	-0,14	0,01
ДАД	0,01	0,37*	-0,017	0,10

Примечание: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$.

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности.

муноферментного анализа (ELISA) на диагностических наборах "Human RBP4 Competitive, SEA929Hu", "VF, SEA638Hu", "Intelectin 1 Omentin, SEA933Hu", "Visceral Adipose Tissue Derived Serine Protease Inhibitor (Vaspin), SEA706Hu". Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: уровень инсулина натощак (в мЕД/мл) \times уровень глюкозы натощак (в ммоль/л) / 22,5. Гиперинсулинемию определяли при уровне инсулина натощак выше 12,5 мЕД/мл, индекс инсулинорезистентности (ИР) — при индексе НОМА-IR выше 2,77 ед.

Для определения фенотипа ожирения использовали национальные клинические рекомендации по диагностике, лечению, профилактике ожирения и ассоциированных с ним заболеваний 2017г [6]. Пациентов разделили на 2 группы исследования: в 1-ю вошли респонденты с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) ожирения: 43 нормотензивных мужчины с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м² без нарушений углеводного обмена, с отсутствием кардиоваскулярной патологии, нормальным уровнем вЧСРБ и риском по шкале SCORE $< 5\%$; группу сравнения составили 74 пациента с метаболически нездоровым фенотипом (МНЗФ) ожирения, наличием артериальной гипертензии, нарушениями липидного обмена, алиментарно-конституциональным ожирением 1 степени, нарушениями углеводного статуса и риском по шкале SCORE $> 5\%$. Контроль — 38 респондентов со здоровым фенотипом ожирения. Инъекции лираглутида проводились по схеме: 0,6 мг в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки 1 раз в сутки в течение первой недели с эскалацией на 0,6 мг каждую неделю до достижения дозы 1,8 мг в сутки. Далее участники осуществляли инъекции в дозе 1,8 мг в течение 12 нед.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических программ Statistica 10,0. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальности распределения при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Статистическая значимость различий количественных показателей оценивалась по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и по непараметрическому U-критерию Манна-Уитни для распределения, не соответствующего нормальному; корреляционный анализ выполнен с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Количественные показатели представлены в виде значений медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Результаты считали статистически значимыми при значениях $p < 0,05$.

Результаты

Средний возраст больных составил $44,3 \pm 5,0$ лет. Установлено, что основные метаболические переменные и уровень артериального давления (АД) не

различались между больными подагрой с отсутствием метаболических нарушений и пациентами группы контроля (табл. 1).

Пациенты с подагрой независимо от фенотипа ожирения имели значительно более высокие уровни МК сыворотки крови и вЧСРБ по сравнению с больными неосложненным ожирением. Наиболее выраженные иммунологические сдвиги выявлены у пациентов с МНЗФ заболевания.

Показатели углеводного статуса больных подагрой с МНЗФ характеризовались гиперинсулинемией, а индекс ИР оказался в 2 раза выше у мужчин в сравнении с метаболически здоровыми пациентами и в 1,5 раза выше группы контроля ($p < 0,001$).

Было выявлено статически значимое нарастание уровня триглицеридов (ТГ), атерогенных липопротеинов в обеих группах исследования по сравнению с пациентами с ожирением без подагры ($p < 0,001$ в обоих случаях), при этом снижение холестерина

Таблица 4

Влияние лираглутида на метаболические показатели больных подагрой с МНЗФ

Показатели	Пациенты с подагрой, МНЗФ, до лечения	Пациенты с подагрой, МНЗФ, после лечения	p
ИМТ, кг/м ²	32,5 (30,8; 35,2)	29,1 (27,6; 31,0)	0,002
ОТ, см	102,3 (94,2; 105,0)	94,5 (90,8; 110,0)	0,008
ОБ, см	99,4 (84,0; 114,3)	95,5 (90,8; 103,3)	0,033
ОТ/ОБ	1,1 (1,0; 1,23)	1,06 (1,01; 1,08)	0,016
ХС-ЛВП, ммоль/л	0,9 (0,72; 1,09)	1,15 (0,86; 1,83)	0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л	3,7 (2,3; 4,6)	3,4 (2,8; 3,8)	0,28
ТГ, ммоль/л	3,3 (2,4; 4,6)	1,59 (1,07; 2,22)	0,001
Индекс НОМА-IR, усл. ед.	4,9 (4,2; 5,7)	1,88 (1,47; 3,5)	0,0001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,7 (5,3; 6,3)	5,2 (4,7; 6,2)	0,56
Глюкоза крови через 2 ч, ммоль/л	5,13 (4,64; 5,71)	4,94 (4,7; 5,3)	0,61
Инсулин, мкМЕ/мл	22,5 (20,6; 25,9)	12,7 (9,4; 19,6)	0,001
вЧСРБ, мг/л	8,7 (5,1; 14,2)	3,98 (2,1; 6,2)	0,009
RBP4, нг/мл	23,7 (17,9; 34,3)	16,1 (15,1; 18,5)	0,043
Висфатин, нг/мл	0,81 (0,57; 0,91)	0,79 (0,47; 0,89)	0,71
Оментин-1, нг/мл	0,18 (0,17; 0,58)	0,21 (0,1; 0,3)	0,017
Васпин, нг/мл	0,64 (0,35; 0,84)	0,71 (0,63; 2,49)	0,06
МК сыворотки крови, мкмоль/л	506,5 (399,0; 591,3)	298,5 (226,1; 322,0)	0,0001
САД, мм рт.ст.	160,8 (145,1; 180,2)	128,2 (119,3; 135,4)	0,001
ДАД, мм рт.ст.	93,0 (86,5; 103,0)	75,3 (68,3; 79,3)	0,021

Сокращения: вЧСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МК — мочевая кислота, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОБ — окружность бедер, ОТ — окружность талии, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, RBP4 — ретинол-связывающий белок 4.

липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) регистрировалось только в группе метаболического нездоровья ($p<0,05$).

Наличие ожирения утяжеляло клиническую картину заболевания у больных подагрой, мужчины с МНЗФ чаще страдали СД 2 типа, характеризовались меньшей приверженностью к терапии, более частым появлением тофусов и поражением почек. Пациенты с МЗФ были моложе, реже курили и чаще принимали аллопуринол (табл. 2).

Параметры изучения адипокинов в зависимости от фенотипа ожирения представлены в таблице 3. Концентрация RBP4 у больных с МНЗФ превышала показатели группы сравнения и контрольной группы в среднем в 1,5 ($p<0,05$ в обоих случаях), а содержание висфатина оказалось выше в 1,7 раза у больных с МНЗФ в сравнении с пациентами МЗФ и в 1,5 раза выше группы контроля ($p<0,001$).

Установлены взаимосвязи RBP4 (табл. 4) с ИМТ ($r=0,39$, $p<0,05$), повышенным уровнем ТГ ($r=0,47$, $p<0,05$), общим холестерином ($r=0,38$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=0,59$, $p<0,001$) и инсулином ($r=0,39$, $p<0,05$).

Уровни оментина-1 и васпина у больных подагрой с МНЗФ по сравнению с изучаемыми группами претерпели значительный дефицит, оментин-1 отрицательно коррелировал с ИМТ, НОМА-IR, инсулином, МК и вЧСРБ ($p<0,001$), а васпин продемонстриро-

вал лишь положительную связь с ХС-ЛВП ($p<0,05$). Висфатин положительно коррелирует с уровнем диастолического АД ($r=0,29$, $p<0,01$), количеством пораженных суставов ($r=0,577$, $p<0,01$), числом подагрических атак ($r=0,63$, $p<0,001$), оментином-1 и отрицательно — с ХС-ЛВП ($r=-0,28$, $p<0,05$).

На фоне проведения терапии лираглутидом (табл. 4) выявлено снижение массы тела в среднем на $9,5\pm5,0$ кг на фоне снижения аппетита и уменьшения количества потребляемой пищи.

За время наблюдения были зафиксированы различные побочные эффекты, в частности, диспептические нарушения у 14% больных, запоры у 8%, обострение подагрического артрита у 3 пациентов, потребовавших отмены приема препарата. На фоне приема лираглутида выявлены положительные сдвиги антропометрических показателей, снижение НОМА-IR и адипоцитокинового статуса в виде понижения концентрации RBP4, уровня вЧСРБ и нарастания оментина-1 при неизменном уровне висфатина и отсутствием динамики васпина.

Обсуждение

Нарушение активности адипокинов играет важную роль в развитии различных патологий, включая заболевания, связанные с усилением процессов воспаления (ревматоидный артрит, анкилозирующий

спондилит, остеоартрит), атеросклероза, метаболических и эндокринных заболеваний [7]. Установлены взаимосвязи адипокинового статуса у больных с ожирением и СД 2 типа в зависимости от массы и распределения жировой ткани, гипертрофии подкожных адипоцитов и с изменениями васкуляризации подкожно-жировой ткани [8].

При этом роль ряда провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α , IL-6) в развитии ИР у больных подагрой изучена [9], в то время как подобные исследования в отношении RBP4, висфатина, оментина-1 и васпина отсутствуют.

RBP4 синтезируется в гепатоцитах и адипоцитах. Помимо транспортировки ретинола к тканям функции RBP4 в организме человека многообразны, связаны с процессами воспаления и углеводного обмена. Крайне важно влияние RBP4 на формирование ИР у пациентов с ожирением, которое реализуется за счет стимуляции глюконеогенеза в печени и ингибирования сигнальных путей инсулина в мышцах [7]. В нашем исследовании уровень RBP4 был кратно выше у пациентов с метаболическим нездоровьем, позитивно коррелировал с ИМТ, инсулином, ТГ и общим холестерином и не показал взаимосвязи с уровнем МК.

Висфатин стимулирует транспорт глюкозы в периферические ткани и тормозит синтез глюкозы гепатоцитами [10]. Важно отметить, что в условиях ожирения и СД 2 типа уровень висфатина в крови устойчиво повышен, причем степень этого повышения сильно варьируется в зависимости от продолжительности и тяжести метаболического расстройства, а также определяется полом и возрастом пациентов [11]. Нами выявлено повышение концентрации висфатина у больных подагрой с МЗФ и МНЗФ, висфатин положительно коррелировал с диастолическим АД, количеством пораженных суставов и подагрических атак и оментином-1, и отрицательно — с липопротеидами высокой плотности.

Оментин-1 представляет собой новый адипокин, специфичный для жировых депо, который был идентифицирован из висцеральной жировой ткани сальника, он оказывает сенсibiliзирующее действие на инсулин, а его выработка подавляется при ожирении. Оментин действует как биомаркер метаболических нарушений, низкие уровни которого связаны с резистентностью к инсулину, непереносимостью

глюкозы и развитием СД 2 типа [12]. В нашем исследовании уровень оментина-1 был значительно ниже в группе МНЗО и отрицательно коррелировал с ИМТ, НОМА-IR, инсулином, МК и вчСРБ, что может являться подтверждением метаболических эффектов оментина у больных подагрой и ожирением.

Васпин позиционируется как адипокин с инсулин-сенсibiliзирующим действием за счет ингибирования активной сериновой протеазы — калликреина 7 в островках поджелудочной железы, тем самым увеличивается продолжительность циркуляции инсулина [13]. В исследовании Pilarski Ł, et al. (2023) было показано, что концентрация васпина у больных с ожирением была значительно выше, чем у людей с нормальной массой тела [14]. По результатам нашего исследования уровень васпина, напротив, был значительно ниже у пациентов с МНЗФ по сравнению с МЗФ, также продемонстрирована положительная связь васпина с ХС-ЛВП, что может свидетельствовать о его компенсаторной роли при метаболических изменениях у пациентов с ожирением.

Применение лираглутида продемонстрировало свою эффективность у больных подагрой с ожирением в снижении веса, нормализации углеводного обмена, снижении уровня МК сыворотки крови и восстановлении баланса RBP4, оментина-1.

Заключение

В нашей выборке среди взрослых пациентов с подагрой МНЗФ продемонстрировал неблагоприятный профиль адипокинов: повышение уровня циркулирующего RBP4 и висфатина при одновременном снижении содержания оментина-1 и васпина. Оментин-1 по сравнению с васпином является более чувствительным маркером ИР, то время как висфатин является предиктором неблагоприятного клинического течения подагры. Использование лираглутида у больных подагрой с МНЗФ ожирения способствует эффективному снижению веса в среднем на 11,0 \pm 5,7% в течение 3-месячного курса терапии и улучшает адипоцитокиновый профиль в виде нарастания оментина-1 и снижения RBP4.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

- Dehlin M, Jacobsson L, Roddy E. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence, treatment patterns and risk factors. *Nat Rev Rheumatol*. 2020;(16):380-90. doi:10.1038/s41584-020-0441-1.
- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, et al. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А. и др. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Ashiq K, Bajwa MA, Tanveer S, et al. A comprehensive review on gout: The epidemiological trends, pathophysiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *J Pak Med Assoc*. 2021;71(4):1234-8. doi:10.47391/JPMA.313.
- Choi HK, McCormick N, Lu N, et al. Population Impact Attributable to modifiable risk factors for Hyperuricemia. *Arthritis Rheumatol*. 2020;72(1):157-65. doi:10.1002/art.41067.
- Bai L, Zhou JB, Zhou T, et al. Incident gout and weight change patterns: a retrospective co-hort study of US adults. *Arthritis Res Ther*. 2021;23(1):69-78. doi:10.1186/s13075-021-02461-7.
- Shlyakhto EV, Nedogoda SV, Konradi AO, et al. The concept of novel national clinical guidelines on obesity. *Russian Journal of Cardiology*. 2016;(4):7-13. (In Russ.) Шляхто Е.В., Недогода С.В., Конради А.О. и др. Концепция новых клинических рекомендаций по ожирению. *Российский кардиологический журнал*. 2016;(4):7-13. doi:10.15829/1560-4071-2016-4-7-13.

7. Castillo-Armengol J, Fajas L, Lopez-Mejia IC. Inter-organ communication: a gatekeeper for metabolic health. *EMBO Rep.* 2019;20(9):e47903. doi:10.15252/embr.201947903.
8. Klimontov VV, Bulumbaeva DM, Bgatova NP, et al. Serum adipokine concentrations in patients with type 2 diabetes: the relationships with distribution, hypertrophy and vascularization of subcutaneous adipose tissue. *Diabetes mellitus.* 2019;22(4):336-47. (In Russ.) Климонтов В.В., Булумбаева Д.М., Бгатова Н.П. и др. Концентрации адипокинов в сыворотке крови у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: взаимосвязи с распределением, гипертрофией и васкуляризацией подкожной жировой ткани. *Сахарный диабет.* 2019;22(4):336-47. doi:10.14341/DM10129.
9. Gruzdeva OV, Borodkina DA, Akbasheva OE, et al. Adipokine-cytokine profile of adipocytes of epicardial adipose tissue in ischemic heart disease complicated by visceral obesity. *Obesity and metabolism.* 2017;14(4):38-45. (In Russ.) Груздева О.В., Бородкина Д.А., Акбашева О.Е. и др. Адипокино-цитокиновый профиль адипоцитов эпикардиальной жировой ткани при ишемической болезни сердца на фоне висцерального ожирения. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):38-45. doi:10.14341/omet2017438-45.
10. Gilani A, Stoll L, Homan EA, et al. Adipose Signals Regulating Distal Organ Health and Disease. *Diabetes.* 2024;73(2):169-77. doi:10.2337/dbi23-0005.
11. Dakroub A, Nasser S, Younis N, et al. Visfatin: A Possible Role in Cardiovasculo-Metabolic Disorders. *Cells.* 2020;9(11):2444-63. doi:10.3390/cells9112444.
12. Radzik-Zajac J, Wytrychowski K, Wiśniewski A, et al. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;29(1):48-52. doi:10.5114/pedm.2022.121371.
13. Würfel M, Blüher M, Stumvoll M, et al. Adipokines as Clinically Relevant Therapeutic Targets in Obesity. *Biomedicines.* 2023;11(5):1427-53. doi:10.3390/biomedicines11051427.
14. Pilarski Ł, Pelczyńska M, Koperska A, et al. Association of Serum Vaspin Concentration with Metabolic Disorders in Obese Individuals. *Biomolecules.* 2023;13(3):508-20. doi:10.3390/biom13030508.