

УДК 616.72-002.77-06:616.153.857

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80731>

Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии

В.И. Мазуров^{1,2}, И.З. Гайдукова^{1,2}, А.Ю. Фонтуренко^{1,2}, Р.А. Башкинов^{1,2}, М.С. Петрова^{1,2},
О.В. Инамова^{1,2}

¹ Северо-Западный государственный университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия;

² Клиническая ревматологическая больница № 25, Санкт-Петербург, Россия

Обоснование. В настоящее время общеизвестно негативное влияние бессимптомной гиперурикемии на развитие и прогрессирование сердечно-сосудистых патологий, метаболических нарушений и хронической болезни почек. Однако в литературе недостаточно освещены особенности сочетанного течения гиперурикемии и ревматоидного артрита.

Цель работы — изучить взаимосвязь гиперурикемии и клинико-лабораторных, иммунологических, рентгенологических и функциональных характеристик ревматоидного артрита.

Материалы и методы. За период с января 2000 по апрель 2020 г. проанализированы данные 524 пациентов с ревматоидным артритом, у 262 из которых (основная группа) выявили гиперурикемию — значение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л. Остальные 262 пациента вошли в группу сравнения. Основную группу разделили на две подгруппы пациентов с низкой (<500 мкмоль/л) и высокой (≥500 мкмоль/л) гиперурикемией. В исследование включили 440 женщин и 84 мужчины, средний возраст которых составил 60 ± 13,6 года. В статистический анализ внесли сведения о демографических особенностях (пол, возраст) пациентов, диагнозе, наличии и длительности гиперурикемии, длительности наблюдения, активности и терапии ревматоидного артрита, а также его лабораторных, иммунологических, рентгенологических и функциональных характеристиках.

Результаты. В подгруппе пациентов с высокой гиперурикемией было больше мужчин, чем в подгруппе с низкой гиперурикемией и группе сравнения. У каждого третьего пациента отмечены значимые структурные изменения суставов (III и IV рентгенологические стадии). У 98 % пациентов обнаружили умеренные и выраженные функциональные ограничения (функциональные классы II и III). Самый большой средний возраст зафиксирован в основной группе. Пациенты с гиперурикемией чаще обращались к врачу, дольше наблюдались по поводу ревматоидного артрита при его меньшей рентгенологической прогрессии и большем количестве болезненных и припухших суставов, реже и в меньшей дозе принимали метотрексат и чаще — сульфасалазин в сравнении с пациентами без гиперурикемии.

Выводы. Гиперурикемия негативно влияет на течение ревматоидного артрита. С ней ассоциированы прямые (большее количество болезненных и припухших суставов) и косвенные (больше длительность наблюдения и количество обращений к врачу) признаки его тяжелого течения. Отсутствие взаимосвязи гиперурикемии с общепризнанными маркерами активности (скоростью оседания эритроцитов, уровнем С-реактивного белка, индексом DAS28) и иммунологическим профилем (ревматоидным фактором, позитивностью по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду) ревматоидного артрита, а также ее неоднозначная взаимосвязь с его рентгенологической прогрессией, функциональной недостаточностью суставов и темпом снижения плотности костной ткани вызваны иммуносупрессивной терапией.

Ключевые слова: ревматоидный артрит; гиперурикемия; мочевая кислота; метотрексат; лефлуномид.

Как цитировать:

Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Фонтуренко А.Ю., Башкинов Р.А., Петрова М.С., Инамова О.В. Клинико-иммунологические особенности сочетанного течения ревматоидного артрита и гиперурикемии // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 3. С. 43–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80731>

DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80731>

Coexistent rheumatoid arthritis and hyperuricemia: clinical and immunological features

Vadim I. Mazurov^{1,2}, Inna Z. Gaydukova^{1,2}, Aleksandra Yu. Fonturenko^{1,2}, Roman A. Bashkinov^{1,2}, Marianna S. Petrova^{1,2}, Oksana V. Inamova^{1,2}¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia;² Clinical Rheumatology Hospital No 25, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Currently, the negative role of asymptomatic hyperuricemia (HU) in the development and progression of cardiovascular pathology, metabolic disorders and chronic kidney disease is generally recognized. There is not much data in the literature on the effect of HU on the course of rheumatoid arthritis (RA), therefore, the study of the relationship of HU with clinical, radiological and immunological features of RA seems relevant.

AIM: To study the relationship between HU with the clinical, radiological and immunological features of RA.

MATERIALS AND METHODS: The data of 262 patients with RA and HU and 262 with RA without HU (comparison group) included in the city register from January 2000 to April 2020 have been analyzed. The information included demographic features (gender, age), diagnosis, presence and duration of HU, duration of observation, disease activity, laboratory, immunological, radiological and functional parameters, therapy of the underlying disease. HU was understood as a recorded ≥ 1 -fold increase in the level of uric acid (UA) in the blood serum >360 mmol/l. The study has been approved by the local ethics committee.

RESULTS: The data of 524 patients with rheumatoid arthritis for the period from January 2000 to April 2020 have been analyzed. The study included 440 women and 84 men. The average age of the patients was 60.0 ± 13.6 y. The patients with HU have been divided into two subgroups: the first – with the level of UA less than 500 mmol/l, the second — with the level of UA more than 500 mmol/l. The number of males was significantly higher among the patients with high HU than among the patients with low HU and the comparison group. Every third patient had significant structural changes in the joints (radiological stage III-IV) and 98% of the patients had moderate and pronounced functional limitations (functional class 2-3). The patients with HU were older, had more follow-up visits, were observed for a longer period of time, had a lower frequency of radiological progression, a greater number of painful and swollen joints, less often and at a smaller dose had methotrexate and more often sulfasalazine in comparison with the patients without HU ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: 1) Thus, we can emphasize the negative impact of hyperuricemia on the course of rheumatoid arthritis: if it is present, there are direct (more PJ, SJ) and indirect signs of a more severe course (longer duration of observation and the number of visits). 2) Immunosuppressive therapy is associated with the absence of differences with the generally recognized markers of disease activity (ESR, CRP, DAS28), the immunological profile (RF, ACCP) and the ambiguous relationship with radiological progression and functional insufficiency of the joints, as well as unreliable relationship with a higher frequency of bone density reduction.

Keywords: rheumatoid arthritis; hyperuricemia; uric acid; methotrexate; leflunomide.

To cite this article:

Mazurov V.I., Gaydukova I.Z., Fonturenko A.Yu., Bashkinov R.A., Petrova M.S., Inamova O.V. Coexistent rheumatoid arthritis and hyperuricemia: clinical and immunological features. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2021;13(3):43–52. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov80731>

Received: 19.08.2021

Accepted: 21.09.2021

Published: 30.09.2021

ОБОСНОВАНИЕ

Поиск взаимосвязи между гиперурикемией (ГУ) и особенностями течения ревматоидного артрита (РА) ведут как в экспериментальной, так и практической медицине уже длительное время. В небольшом количестве исследований выявили, что ГУ способствует благоприятному течению РА.

А. Lussier и соавт. изучили развитие адьювант-индуцированного артрита у крыс с ГУ, вызванной введением оксониевой кислоты. Реакция после первичного воздействия адьюванта у крыс с ГУ и без ГУ не отличалась, но после вторичного воздействия реакция у крыс с ГУ была выражена значительно меньше, чем у крыс без ГУ [1]. При дополнительном введении крысам кристаллов моноурата натрия получили похожие результаты: инъекции кристаллов, предшествовавшие инъекции адьюванта Фрейнда, увеличили выраженность артрита у крыс с нормоурикемией и немного уменьшили ее у крыс с ГУ [2]. В работе Y.H. Chang и соавт. адьювант-индуцированный артрит у крыс, которым ГУ индуцировали диетой с повышенным содержанием оксониевой кислоты, не развивался [3].

В исследовании R.A. Turner и соавт. ГУ усиливала высвобождение азурофильного гранулированного фермента бета-глюкуронидазы, индуцированного фагоцитозом и уменьшала поликлональную активацию иммунокомпетентных клеток [4].

R.D. Situnayake и соавт. показали обратную корреляцию уровня мочевой кислоты в сыворотке крови (МК) и окислительных изменений альбумина у пациентов с РА. Это свидетельствует о защитной роли МК, поглощающей свободные радикалы, повреждающие белок во время воспаления [5]. M. Mahajan и соавт. получили данные о снижении уровня МК по мере увеличения длительности РА и связали их с эффективным поглощением МК свободных радикалов [8].

C.A. Agudelo и соавт. отобрали 12 пациентов с РА, у которых уровень МК превышал 450 мкмоль/л в течении 6 мес. и более. У 11 из них в период ГУ наблюдали отсутствие обострений РА [6].

В исследовании D. Pekhlivanov и соавт. установили, что ГУ и кальциемия снижаются по мере повышения активности РА, несмотря их на прямую корреляцию с тяжестью деструктивных изменений [7].

Большая же часть исследователей сходятся во мнении, что ГУ негативно влияет на течение РА. R. Wang и соавт. показали, что воздействие кристаллов моноурата натрия на фибробласты синовиальной оболочки у пациентов с РА индуцирует экспрессию молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, которые отвечают за адгезию лейкоцитов к сосудистой стенке и последующую активацию и дисфункцию эндотелия [9].

F.S. Di Giovine и соавт. продемонстрировали в эксперименте дозозависимый эффект повышения продукции

фактора некроза опухоли — основного провоспалительного цитокина в патогенезе РА — после воздействия кристаллов моноурата натрия на моноциты крови. При этом кристаллы пирофосфата кальция или гидроксипатита не простимулировали значительную часть продукции фактора некроза опухоли [10].

По данным исследования NHANES III предиктором ГУ у женщин можно считать РА наряду с наличием брака, курением, употреблением алкоголя, высоким индексом массы тела, высоким уровнем С-реактивного белка, а также повышением артериального давления и скорости клубочковой фильтрации [11].

Схожие данные получены и в исследовании D.M. Mohammed Ali и соавт. [12]: уровень МК, а также С-реактивного белка, хемерина и висфатина были достоверно выше у 60 пациентов с РА, чем у 30 — без него.

A. Chiou и соавт. установили, что уровень МК 405–476 мкмоль/л увеличивает риск летального исхода от сердечно-сосудистого заболевания [13].

Цель исследования — изучить взаимосвязь ГУ и клинико-лабораторных, иммунологических, рентгенологических и функциональных характеристик РА.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с января 2000 по апрель 2020 г. проанализированы данные 524 пациентов с ревматоидным артритом, верифицированным в соответствии с критериями EULAR/ACR 2010 г. Все пациенты дали информированное согласие на включение в Санкт-Петербургский городской регистр подагры и бессимптомной ГУ. У 262 пациентов (основная группа) выявили ГУ — значение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови выше 360 мкмоль/л. Остальные 262 пациента вошли в группу сравнения. Пациентов основной группы разделили на две подгруппы больных с низкой (<500 мкмоль/л) и высокой (≥500 мкмоль/л) ГУ. В исследование включили 440 женщин и 84 мужчины старше 18 лет. Средний возраст пациентов составил 60 ± 13,6 года.

Критериями исключения стали тяжелая патология сердечно-сосудистой системы (перенесенный меньше 6 мес. назад острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия), наличие онкологического и/или лимфо-пролиферативного заболевания (текущего или перенесенного), тяжелые заболевания печени (фиброз III или IV стадий), хроническое заболевание V стадии (в том числе при заместительной почечной терапии), хронические инфекционные заболевания (туберкулез, вирусные гепатиты В и С, ВИЧ-инфекция). Для внесения данных в регистр указывали индивидуальные номера пациентов вместо их имен.

Исследование одобрили локальные комитеты по этике Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова и Клинической ревматологической больницы № 25. Статистический

анализ провели с помощью пакета программного обеспечения Statistica 8.0. Характер распределения данных оценивали графическим методом и с использованием критерия Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения признака его описывали в виде $M \pm SD$, где M — среднее значение, SD — стандартное отклонение. При распределении данных, отличных от нормы, применяли критерий χ^2 . Различия и взаимосвязи считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациентов с ГУ разделили на 2 подгруппы. В первую подгруппу включили 152 пациента со средним уровнем МК $435,8 \pm 34,6$ мкмоль/л, во вторую — 110 пациентов

со средним уровнем МК более $590,2 \pm 92,2$ мкмоль/л. В группе сравнения средний уровень МК составил — $249,7 \pm 62,7$ мкмоль/л. Характеристики пациентов, значимые для исследования, представлены в табл. 1.

Данные терапии глюкокортикоидами и базисными противовоспалительными препаратами приведены в табл. 2.

ОБСУЖДЕНИЕ

W.F. Weaver и соавт. показали, что при РА и дегенеративных заболеваниях суставов уровень МК выше у мужчин [14]. В работе J.R. Lambert и соавт. проанализированы данные 48 пациентов с РА. ГУ выявлена у 12 % пациентов, и все они мужского пола [15]. Как и в указанных работах,

Таблица 1. Демографические, лабораторные, иммунологические, рентгенологические и функциональные характеристики пациентов с ревматоидным артритом

Table 1. Demographic, laboratory, immunological, radiological and functional characteristics of the patients with rheumatoid arthritis

Параметр	Подгруппа пациентов с низкой гиперурикемией ($n = 152$)	Подгруппа пациентов с высокой гиперурикемией ($n = 110$)	Группа сравнения ($n = 262$)	Уровень p
Возраст, лет	$62,79 \pm 11,24$	$60,97 \pm 14,09$	$57,98 \pm 14,39$	$p_2 < 0,05$
Женщины, n (%)	139 (91,45)	79 (71,82)	222 (84,73)	$p_1 < 0,05$
Мужчины, n (%)	13 (8,55)	31 (28,18)	40 (15,27)	$p_1 < 0,05$
Длительность наблюдения по поводу ревматоидного артрита, лет	$2,48 \pm 3,43$	$1,68 \pm 3,53$	$0,58 \pm 1,50$	$p_2 < 0,05$
Длительность гиперурикемии, лет	$3,02 \pm 2,84$	$3,13 \pm 3,75$	—	—
Количество обращений к врачу	$2,86 \pm 3,85$	$1,74 \pm 1,35$	$1,35 \pm 0,87$	$p_2 < 0,05$
Скорость оседания эритроцитов, мм/ч	$29,25 \pm 14,67$	$28,22 \pm 14,39$	$30,14 \pm 14,43$	$p \geq 0,05$
C-реактивный белок, мг/л	$21,10 \pm 20,88$	$23,69 \pm 29,93$	$22,48 \pm 21,49$	$p \geq 0,05$
Позитивность по ревматоидному фактору, n (%)	89 (58,55)	62 (56,37)	120 (46,15)	$p_2 < 0,05$
Позитивность по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду, n (%)	55 (36,18)	35 (31,82)	102 (40,31)	$p \geq 0,05$
Болезненных суставов	$15,54 \pm 5,87$	$16,35 \pm 6,23$	$9,37 \pm 4,46$	$p_2 < 0,05$
Припухших суставов	$10,38 \pm 7,21$	$11,68 \pm 5,38$	$5,11 \pm 3,92$	$p_2 < 0,05$
DAS28	$5,56 \pm 1,04$	$5,55 \pm 1,12$	$5,53 \pm 1,16$	$p \geq 0,05$
Ревматоидный артрит I степени, n (%)	7 (4,61)	9 (8,18)	1 (0,38)	$p \geq 0,05$
Ревматоидный артрит II степени, n (%)	55 (36,18)	36 (32,73)	102 (40,31)	$p \geq 0,05$
Ревматоидный артрит III степени, n (%)	90 (59,21)	65 (59,09)	159 (60,69)	$p \geq 0,05$
Рентгенологическая стадия III или IV, n (%)	57 (37,5)	38 (34,55)	81 (30,92)	$p \geq 0,05$
Рентгенологическая прогрессия, n (%)	25 (16,45)	7 (6,36)	20 (33,33)	$p_2 < 0,05$
Период рентгенологической прогрессии, лет	$3,28 \pm 2,57$	$1,71 \pm 1,25$	$2,18 \pm 2,21$	$p \geq 0,05$
Функциональный класс 2 или 3, n (%)	149 (98,03)	108 (98,18)	260 (99,24)	$p \geq 0,05$
Понижение функционального класса, n (%)	7 (4,61)	2 (1,82)	7 (11,67)	$p \geq 0,05$
Период понижения функционального класса, лет	$3,36 \pm 2,59$	$4,0 \pm 4,24$	$3,29 \pm 2,87$	$p \geq 0,05$
Остеопения, n (%)	19 (12,5)	18 (16,37)	15 (5,73)	$p \geq 0,05$
Остеопороз, n (%)	18 (11,84)	7 (6,36)	19 (7,25)	$p \geq 0,05$

Примечание: DAS28 — disease activity score 28 joints (индекс активности заболевания по 28 суставам), p_1 — достоверные различия между пациентами всех трех групп, p_2 — достоверные различия между пациентами основной группы и группы сравнения.

Таблица 2. Данные терапии глюкокортикоидами и базисными противовоспалительными препаратами**Table 2.** Data on treatment with glucocorticoids and basic anti-inflammatory drugs

Препарат	Подгруппа пациентов с низкой гиперурикемией (n = 152)	Подгруппа пациентов с высокой гиперурикемией (n = 110)	Группа сравнения (n = 262)	Уровень p
Глюкокортикоиды в пересчете на преднизолон, мг	7,54 ± 3,33	10,11 ± 4,50	8,82 ± 3,48	p ≥ 0,05
Дексаметазон внутривенно, мг	14,93 ± 13,81	8,86 ± 2,27	13,1 ± 9,7	p ≥ 0,05
Метилпреднизолон внутривенно, мг	361,11 ± 131,76	333,33 ± 123,09	342,74 ± 128,97	p ≥ 0,05
Преднизолон внутривенно, мг	123,75 ± 31,04	131,0 ± 31,29	145,95 ± 34,76	p ≥ 0,05
Метотрексат, мг	13,28 ± 4,80	10,79 ± 4,71	13,31 ± 4,23	p ₁ < 0,05
Терапия метотрексатом, n (%)	106 (69,74)	76 (69,09)	222 (84,73)	p ₂ < 0,05
Лефлуномид, мг	18,89 ± 3,33	20 ± 0	20 ± 0	p ≥ 0,05
Терапия лефлуномидом, n (%)	9 (5,92)	6 (5,45)	12 (4,58)	p ≥ 0,05
Сульфасалазин, мг	1454,55 ± 687,55	1428,57 ± 932,23	1833,33 ± 752,77	p ≥ 0,05
Терапия сульфасалазином, n (%)	11 (7,24)	7 (6,36)	6 (2,29)	p ₂ < 0,05
Гидроксихлорохин, мг	223,53 ± 66,42	246,15 ± 87,71	240,0 ± 84,3	p ≥ 0,05
Терапия гидроксихлорохином, n (%)	17 (11,18)	13 (11,81)	10 (3,82)	p ≥ 0,05
Циклофосфамид, мг	250,0 ± 212,1	–	350 ± 0	p ≥ 0,05
Терапия циклофосфамидом, n (%)	1 (0,38)	–	2 (0,76)	p ≥ 0,05
Азатиоприн, мг	50 ± 0	66,67 ± 28,87	75 ± 50	p ≥ 0,05
Терапия азатиоприном, n (%)	3 (1,97)	3 (2,72)	4 (1,53)	p ≥ 0,05
Мофетил микофенолат, мг	250 ± 0	–	–	p ≥ 0,05
Терапия мофетил микофенолатом, n (%)	1 (0,38)	0 (0)	0 (0)	p ≥ 0,05
Хлорбутин, мг	4 ± 0	–	–	p ≥ 0,05
Терапия хлорбутина, n (%)	1 (0,38)	0 (0)	0 (0)	p ≥ 0,05
Д-пеницилламин, мг	250 ± 0	–	–	p ≥ 0,05
Терапия Д-пеницилламином, n (%)	1 (0,38)	0 (0)	0 (0)	p ≥ 0,05
Генно-инженерные биологические препараты, n (%)	3 (1,97)	0 (0)	2 (0,76)	p ≥ 0,05
Терапии остеопороза, n (%)	22 (14,47)	9 (8,18)	10 (3,82)	p ≥ 0,05

Примечание: p₁ — достоверные различия между пациентами из двух подгрупп, p₂ — достоверные различия между пациентами основной группы и группы сравнения.

по нашим данным, уровень МК у мужчин выше, чем у женщин, и обнаружена прямая связь уровня МК с возрастом — в основной группе отмечен самый высокий показатель среднего возраста.

Мы не оценивали частоту возникновения ГУ при РА, поскольку собрали основную и сравнительную группы, равные по количеству пациентов. В исследовании J. Rep и соавт. из 30 пациентов с РА у 28,6 % зарегистрировали ГУ, а депозиты уратов, по данным двуэнергетической компьютерной томографии, обнаружили у 6,7 % пациентов в 5 очагах отложения уратов [16].

Согласно результатам исследования С. Petsch и соавт. из 100 пациентов с РА высокая ГУ преобладает у мужчин и лиц старше 60 лет, а также отмечена при большей длительности РА и его умеренной активности. У каждого 5-го пациента выявили депозиты уратов, у 70 % пациентов обнаружили серонегативность РА, уровень которой коррелирует с отложением уратов в тканях [17].

Мы тоже зафиксировали связь ГУ с длительностью РА и количеством обращений к врачу. Достоверной взаимосвязи ГУ с уровнями острофазовых показателей (скорости оседания эритроцитов, С-реактивного белка) и уровнем активности по DAS28 мы не отметили, но выявили значимые различия по числу болезненных и припухших суставов между пациентами с ГУ (независимо от уровня МК) и без ГУ. Возможно, это связано с тем, что пациенты ранее получали терапию базисными противовоспалительными препаратами. Схожие данные о высоком уровне системного воспаления у пациентов с РА и ГУ получены в нашей предыдущей работе [18].

Вызывает интерес достоверно большая частота рентгенологического прогрессирования и тенденция к понижению функционального класса при высоком уровне МК. Периоды рентгенологического прогрессирования тоже более длительны у пациентов с ГУ, чем у пациентов из группы

сравнения, но это различие не достигло необходимой степени достоверности.

Некоторые авторы [19] высказывают предположение, что на хроническое воспаление при РА непосредственно влияет повышенный уровень МК (за счет увеличения выработки С-реактивного белка, цитокинов и супероксида нейтрофилами) и накопление кристаллов моноурата натрия, которое препятствует локальному ремоделированию костей из-за чрезмерного образования остеокластов и снижения дифференцировки остеобластов.

Н. Zhuogan и соавт. показали, что в группе пациентов мужского пола в возрасте до 50 лет и женщин в пременопаузе на снижение минеральной плотности костной ткани влияет наличие таких заболеваний, как анкилозирующий спондилит и системная красная волчанка. При этом остеопения и остеопороз чаще отмечены у мужчин в возрасте старше 50 лет и женщин в постменопаузе с РА, остеоартритом и системной красной волчанкой. ГУ признали фактором, препятствующим потере костной массы [20].

В другом исследовании [21] авторы выявили положительную корреляцию уровня МК с минеральной плотностью костной ткани бедра (не поясницы) и сделали вывод о возможной защитной роли МК в процессе потери костной массы при РА в области бедра.

В нашем исследовании достоверных различий по частоте остеопении и остеопороза между группами не получено, но стоит отметить большую частоту этих состояний в группе пациентов с ГУ. Нельзя исключать недостаточную диагностику нарушения костного метаболизма у этой группы пациентов. Терапию для лечения остеопороза чаще получали пациенты с ГУ (вероятно, из-за большей частоты остеопороза в группе), но различия с соответствующими показаниями в группе сравнения не достигли необходимой степени достоверности.

Ф. Perez-Ruiz и соавт. продемонстрировали уратснижающий эффект лефлуномида. У 37 пациентов с РА оценили уровни МК, креатинина и фосфата в сыворотке крови, а также их суточную экскрецию до, во время и после лечения лефлуномидом. Отмечено снижение уровня МК и фосфатов в сыворотке крови с параллельным увеличением клиренса и фракционной экскреции уратов, а также снижение канальцевой реабсорбции фосфата. Количество клиренса креатинина в моче было неизменным. Через 2 нед. после отмены приема препарата наблюдали частичный возврат к исходным значениям. Случаев развития подагрического артрита не выявлено [22].

Похожие результаты получили авторы другого исследования [23], которые изучили метаболический синдром и уратснижающий эффект лефлуномида у 177 пациентов с РА. Уровни МК и других маркеров окислительного стресса у пациентов с РА и без РА не отличались. При приеме лефлуномида уровни МК и общего антиоксидантного параметра захвата радикалов снижались, а уровни карбонильного белка и отношение метаболитов оксида азота

и общего антиоксидантного параметра захвата радикалов увеличивались.

J.Y. Choe и соавт. оценили экскрецию МК у 172 пациентов, получавших метотрексат и лефлуномид, и у 27 пациентов, получавших только метотрексат. Они доказали, что лефлуномид снижает концентрацию МК в сыворотке крови за счет увеличения ее экскреции с мочой, что не связано с изменением активности РА [24].

Н. Gosselt и соавт. изучили предикторы ответа на терапию метотрексатом у 82 пациентов с РА из роттердамской когорты (исследование tREACH). Они выявили, что исходные концентрации гомоцистина, таурина, аденозинтрифосфата, гуанозиндифосфата и МК были значительно ниже, а 1,3-/2,3-дифосфоглицериновой кислоты, глицерин-3-фосфата и фосфоенолпирувата — значительно выше в плазме крови пациентов, у которых отсутствовал достаточный ответ на терапию [25].

В другом исследовании показали, что у пациентов с РА через 24 ч после введения метотрексата достоверно снижаются уровни МК ($205,5 \pm 13,5$ до $160,9 \pm 13,5$ мкмоль/л) и других компонентов метаболизма нуклеотидов — гипоксантина и уридина [26].

J. Lee и соавт. на основе данных канадской когорты пациентов с ранним РА (CATCH) изучили влияние приема метотрексата на уровень МК. В основной группе они отметили большее снижение уровней МК (с 300 до 273 мкмоль/л), чем в контрольной группе пациентов, не принимавших метотрексат (с 280 до 282 мкмоль/л). В основной группе по сравнению с контрольной отмечалось большее снижение индекса DAS28 (2,37 и 3,26 соответственно) через 18 мес. лечения [27].

N.A. Bileciik и соавт. показали, что у пациентов с РА и метаболическим синдромом уровень МК выше, чем у пациентов с РА без него. Частота метаболического синдрома у пациентов, принимавших метотрексат была достоверно ниже [28].

Авторы другого исследования изучили метаболические биомаркеры, которые могли быть предикторами ответа на 4-недельную терапию метотрексатом у крыс с коллаген-индуцированным артритом. С помощью ядерно-магнитного резонанса был проведен спектральный анализ образцов мочи крыс с ответом на терапию ($n = 20$) и без ответа ($n = 11$). МК и некоторые другие метаболиты (таурин, гистидин, метионин, глицин и др.) выбрали в качестве биомаркеров для прогнозирования ответа на терапию метотрексатом [29].

В исследования R. Araiza-Casillas и соавт. 15 пациентам с РА на 3 мес. назначили прием гидроксихлорохина в дозе 400 мг/сут. Динамики уровня МК на фоне терапии отмечено не было, но обнаружено снижение уровня триглицеридов и повышение толерантности к инсулину.

По нашим данным, в отношении терапии РА пациенты с ГУ достоверно чаще принимали сульфасалазин и реже принимали метотрексат, причем доза метотрексата была достоверно ниже в подгруппе пациентов с более высоким уровнем МК.

ВЫВОДЫ

Гиперурикемия негативно влияет на течение ревматоидного артрита. С ней ассоциированы прямые (большее количество болезненных и припухших суставов) и косвенные (большие длительность наблюдения и число обращений к врачу) признаки его тяжелого течения.

Отсутствие взаимосвязи гиперурикемии с общепризнанными маркерами активности (скоростью оседания эритроцитов, уровнем С-реактивного белка, индексом DAS28) и иммунологическим профилем (ревматоидным фактором, позитивностью по антителам к циклическому цитруллинированному пептиду) ревматоидного артрита, а также ее неоднозначная взаимосвязь с его

рентгенологической прогрессией, функциональной недостаточностью суставов и темпом снижения плотности костной ткани вызваны иммуносупрессивной терапией.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Исследование не имело финансового обеспечения или спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Lussier A., de Medicis R., Marquis L., Menard H. Inhibition of adjuvant-induced arthritis in the hyperuricemic rat // *Agents Actions*. 1978. Vol. 8, No. 5. P. 536–542. DOI: 10.1007/BF02111442
- Lussier A., de Medicis R., Tetreault L. Effect of a high serum uric acid diet and injections of urate crystals on adjuvant arthritis in the rat // *Rev. Rhum. Mal. Osteoartic.* 1980. Vol. 47, No. 6. P. 393–398. (In French)
- Chang Y.H., Bluestone R.Y.H. Adjuvant polyarthritis. VI. Effect of oxonate-induced hyperuricemia on the development of acute inflammation, immune response and adjuvant arthritis // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1981. Vol. 219, No. 3. P. 731–734.
- Turner R.A., Pisko E.J., Agudelo C.A. et al. Uric acid effects on in vitro models of rheumatoid inflammatory and autoimmune processes // *Ann. Rheum. Dis.* 1983. Vol. 42, No. 3. P. 338–342. DOI: 10.1136/ard.42.3.338
- Situnayake R.D., Thurnham D.I., Kootatthep S. et al. Chain breaking antioxidant status in rheumatoid arthritis: clinical and laboratory correlates // *Ann. Rheum. Dis.* 1991. Vol. 50, No. 2. P. 81–86. DOI: 10.1136/ard.50.2.81
- Agudelo C.A., Turner R.A., Panetti M., Pisko E. Does hyperuricemia protect from rheumatoid inflammation? A clinical study // *Arthritis Rheum.* 1984. Vol. 27, No. 4. P. 443–448. DOI: 10.1002/art.1780270412
- Pekhlivanov D., Khadzhiev S.N. Correlation between blood levels of uric acid and calcium in rheumatoid arthritis and deforming polyosteoarthritis // *Revmatologija (Mosk)*. 1989. No. 2. P. 12–15.
- Mahajan M., Kaur S., Mahajan S., Kant R. Uric acid a better scavenger of free radicals than vitamin C in rheumatoid arthritis // *Indian J. Clin. Biochem.* 2009. Vol. 24, No. 2. P. 205–207. DOI: 10.1007/s12291-009-0038-6
- Wang R., Huang W., Liang X. Involvement of mitogen-activated protein kinases and peroxisome proliferator-activated receptor γ in monosodium urate crystal-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts // *Int. J. Mol. Med.* 2012. Vol. 29, No. 5. P. 877–882. DOI: 10.3892/ijmm.2012.925
- Di Giovine F.S., Malawista S.E., Thornton E., Duff G.W. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution // *J. Clin. Invest.* 1991. Vol. 87, No. 4. P. 1375–1381. DOI: 10.1172/JCI115142
- Magnus J.H., Shankar A., Broussard D.L. Self-report of depressive symptoms in African American and white women in primary care // *J. Natl. Med. Assoc.* 2010. Vol. 102, No. 5. P. 389–395. DOI: 10.1016/s0027-9684(15)30573-3
- Mohammed Ali D.M., Al-Fadhel S.Z., Al-Ghuraibawi N.H.A., Al-Hakeim H.K. Serum chemerin and visfatin levels and their ratio as possible diagnostic parameters of rheumatoid arthritis // *Reumatologia*. 2020. Vol. 58, No. 2. P. 67–75. DOI: 10.5114/reum.2020.95359
- Chiou A., England B.R., Sayles H. et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality // *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 2020. Vol. 72, No. 7. P. 950–958. DOI: 10.1002/acr.23926
- Weaver W.F., Smyth C.J. Serum urate in degenerative joint disease and rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum.* 1963. Vol. 6. P. 372–376. DOI: 10.1002/art.1780060408
- Lambert J.R., Wright V. Serum uric acid levels in psoriatic arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 1977. Vol. 36, No. 3. P. 264–267. DOI: 10.1136/ard.36.3.264
- Ren J., Zhou Y., Wu H. et al. Value of dual-energy computed tomography in the diagnosis of gouty arthritis // *Nan. Fang. Yi. Ke. Da. Xue. Xue. Bao.* 2015. Vol. 35, No. 3. P. 384–386. (In Chinese)
- Petsch C., Araujo E.G., Englbrecht M. et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid arthritis patients with hyperuricemia // *Semin. Arthritis Rheum.* 2016. Vol. 45, No. 6. P. 663–668. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014
- Мазуров В.И., Башкинов Р.А., Фонтуренко А.Ю. и др. Особенности течения ревматоидного артрита и остеоартрита у пациентов с бессимптомной гиперурикемией // *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2020. Т. 12, № 3. С. 63–72. DOI: 10.17816/mechnikov44234
- Luczak A., Knevel R., Huizinga T.W. et al. No impact of serum uric acid on the outcome of recent-onset arthritis // *Ann. Rheum. Dis.* 2012. Vol. 71, No. 8. P. 1424–1425. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201027

20. Hu Z., Xu S., Lin H. et al. Prevalence and risk factors for bone loss in Southern Chinese with rheumatic diseases // *BMC Musculoskelet. Disord.* 2020. Vol. 21, No. 1. P. 416. DOI: 10.1186/s12891-020-03403-1
21. Lee H.N., Kim A., Kim Y. et al. Higher serum uric acid levels are associated with reduced risk of hip osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis // *Medicine (Baltimore).* 2020. Vol. 99, No. 24. P. e20633. DOI: 10.1097/MD.00000000000020633
22. Perez-Ruiz F., Nolla J.M. Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate in patients with rheumatoid arthritis // *J. Clin. Rheumatol.* 2003. Vol. 9, No. 4. P. 215–218. DOI: 10.1097/01.rhu.0000081470.31167.8b
23. Costa N.T., Scavuzzi B.M., Iriyoda T.M.V. et al. Metabolic syndrome and the decreased levels of uric acid by leflunomide favor redox imbalance in patients with rheumatoid arthritis // *Clin. Exp. Med.* 2018. Vol. 18, No. 3. P. 363–372. DOI: 10.1007/s10238-018-0500-y
24. Choe J.Y., Kim S.K. Association between serum uric acid and inflammation in rheumatoid arthritis: perspective on lowering serum uric acid of leflunomide // *Clin. Chim. Acta.* 2015. Vol. 438. P. 29–34. DOI: 10.1016/j.cca.2014.07.039
25. Gosselt H.R., Muller I.B., Jansen G. et al. Identification of metabolic biomarkers in relation to methotrexate response in early rheumatoid arthritis // *J. Pers. Med.* 2020. Vol. 10, No. 4. P. 271. DOI: 10.3390/jpm10040271
26. Smoleńska Z., Kaznowska Z., Zarówny D. et al. Effect of methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* 1999. Vol. 38, No. 10. P. 997–1002. DOI: 10.1093/rheumatology/38.10.997
27. Lee J.J., Bykerk V.P., Dresser G.K. et al. Reduction in serum uric acid may be related to methotrexate efficacy in early rheumatoid arthritis: data from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH) // *Clin. Med. Insights Arthritis Musculoskelet. Disord.* 2016. Vol. 9. P. 37–43. DOI: 10.4137/CMAMD.S38092
28. Bilecik N.A., Tuna S., Samancı N. et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and effective factors // *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2014. Vol. 7, No. 8. P. 2258–2265.
29. Chen Z., Tu S., Hu Y. et al. Prediction of response of collagen-induced arthritis rats to methotrexate: an (1)H-NMR-based urine metabolomic analysis // *J. Huazhong. Univ. Sci. Technol. Med. Sci.* 2012. Vol. 32, No. 3. P. 438–443. DOI: 10.1007/s11596-012-0076-9
30. Araza-Casillas R., Díaz-Molina R., González-Ortiz M., Robinson-Navarro O.M. Effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and lipid profile in patients with rheumatoid arthritis // *Rev. Med. Chil.* 2013. Vol. 141, No. 8. P. 1019–1025. (In Spanish). DOI: 10.4067/S0034-98872013000800008

REFERENCES

1. Lussier A de Medicis R, Marquis L, Menard H. Inhibition of adjuvant-induced arthritis in the hyperuricemic rat. *Agents Actions.* 1978;8(5):536–542. DOI: 10.1007/BF02111442
2. A Lussier de Medicis R, Tetreault L. Effect of a high serum uric acid diet and injections of urate crystals on adjuvant arthritis in the rat. *Rev Rhum Mal Osteoartic.* 1980;47(6):393–398. (In French)
3. Chang YH, Bluestone RYH. Adjuvant polyarthritis. VI. Effect of oxonate-induced hyperuricemia on the development of acute inflammation, immune response and adjuvant arthritis. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;219(3):731–734.
4. Turner RA, Pisko EJ, Agudelo CA, et al. Uric acid effects on *in vitro* models of rheumatoid inflammatory and autoimmune processes. *Ann Rheum Dis.* 1983;42(3):338–342. DOI: 10.1136/ard.42.3.338
5. Situnayake RD, Thurnham DI, Kootatthep S, et al. Chain breaking antioxidant status in rheumatoid arthritis: clinical and laboratory correlates. *Ann Rheum Dis.* 1991;50(2):81–86. DOI: 10.1136/ard.50.2.81
6. Agudelo CA, Turner RA, Panetti M, Pisko E. Does hyperuricemia protect from rheumatoid inflammation? A clinical study. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):443–448. DOI: 10.1002/art.1780270412
7. Pekhlivanov D, Khadzhev SN. Correlation between blood levels of uric acid and calcium in rheumatoid arthritis and deforming polyosteoarthritis. *Revmatologija (Mosk).* 1989;(2):12–15.
8. Mahajan M, Kaur S, Mahajan S, Kant R. Uric acid a better scavenger of free radicals than vitamin C in rheumatoid arthritis. *Indian J Clin Biochem.* 2009;24(2):205–207. DOI: 10.1007/s12291-009-0038-6
9. Wang R, Huang W, Liang X. Involvement of mitogen-activated protein kinases and peroxisome proliferator-activated receptor γ in monosodium urate crystal-induced vascular cell adhesion molecule 1 expression in human rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *Int J Mol Med.* 2012;29(5):877–882. DOI: 10.3892/ijmm.2012.925
10. Di Giovine FS, Malawista SE, Thornton E, Duff GW. Urate crystals stimulate production of tumor necrosis factor alpha from human blood monocytes and synovial cells. Cytokine mRNA and protein kinetics, and cellular distribution. *J Clin Invest.* 1991;87(4):1375–1381. DOI: 10.1172/JCI115142
11. Magnus JH, Shankar A, Broussard DL. Self-report of depressive symptoms in African American and white women in primary care. *J Natl Med Assoc.* 2010;102(5):389–395. DOI: 10.1016/s0027-9684(15)30573-3
12. Mohammed Ali DM, Al-Fadhel SZ, Al-Ghuraibawi NHA, Al-Hakeim HK. Serum chemerin and visfatin levels and their ratio as possible diagnostic parameters of rheumatoid arthritis. *Reumatologia.* 2020;58(2):67–75. DOI: 10.5114/reum.2020.95359
13. Chiou A, England BR, Sayles H, et al. Coexistent hyperuricemia and gout in rheumatoid arthritis: associations with comorbidities, disease activity, and mortality. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2020;72(7):950–958. DOI: 10.1002/acr.23926
14. Weaver WF, Smyth CJ. Serum urate in degenerative joint disease and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1963;6:372–376. DOI: 10.1002/art.1780060408
15. Lambert JR, Wright V. Serum uric acid levels in psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 1977;36(3):264–267. DOI: 10.1136/ard.36.3.264
16. Ren J, Zhou Y, Wu H, et al. Value of dual-energy computed tomography in the diagnosis of gouty arthritis. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2015;35(3):384–386. (In Chinese)
17. Petsch C, Araujo EG, Englbrecht M, et al. Prevalence of monosodium urate deposits in a population of rheumatoid

arthritis patients with hyperuricemia. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;45(6):663–668. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2015.11.014

18. Mazurov VI, Bashkirov RA, Fonturenko AYU, et al. Features of the course of rheumatoid arthritis and osteoarthritis in patients with asymptomatic hyperuricemia. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov.* 2020;12(3):63–72. (In Russ). DOI: 10.17816/mechnikov44234

19. Luczak A, Knevel R, Huizinga TW, et al. No impact of serum uric acid on the outcome of recent-onset arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012;71(8):1424–1425. DOI: 10.1136/annrheumdis-2011-201027

20. Hu Z, Xu S, Lin H, et al. Prevalence and risk factors for bone loss in Southern Chinese with rheumatic diseases. *BMC Musculoskeletal Disord.* 2020;21(1):416. DOI: 10.1186/s12891-020-03403-1

21. Lee HN, Kim A, Kim Y, et al. Higher serum uric acid levels are associated with reduced risk of hip osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(24):e20633. DOI: 10.1097/MD.00000000000020633

22. Perez-Ruiz F, Nolla JM, et al. Influence of leflunomide on renal handling of urate and phosphate in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol.* 2003;9(4):215–218. DOI: 10.1097/01.rhu.0000081470.31167.8b

23. Costa NT, Scavuzzi BM, Iriyoda TMV, et al. Metabolic syndrome and the decreased levels of uric acid by leflunomide favor redox imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Med.* 2018;18(3):363–372. DOI: 10.1007/s10238-018-0500-y

24. Choe JY, Kim SK. Association between serum uric acid and inflammation in rheumatoid arthritis: perspective on lowering

serum uric acid of leflunomide. *Clin Chim Acta.* 2015;438:29–34. DOI: 10.1016/j.cca.2014.07.039

25. Gosselt HR, Muller IB, Jansen G, et al. Identification of metabolic biomarkers in relation to methotrexate response in early rheumatoid arthritis. *J Pers Med.* 2020;10(4):271. DOI: 10.3390/jpm10040271

26. Smoleńska Z, Kaznowska Z, Zarówny D, et al. Effect of methotrexate on blood purine and pyrimidine levels in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38(10):997–1002. DOI: 10.1093/rheumatology/38.10.997

27. Lee J.J., Bykerk VP, Dresser GK, et al. Reduction in serum uric acid may be related to methotrexate efficacy in early rheumatoid arthritis: data from the Canadian Early Arthritis Cohort (CATCH). *Clin Med Insights Arthritis Musculoskeletal Disord.* 2016;9:37–43. DOI: 10.4137/CMAMD.S38092

28. Bilecik NA, Tuna S, Samanci N, et al. Prevalence of metabolic syndrome in women with rheumatoid arthritis and effective factors. *Int J Clin Exp Med.* 2014;7(8):2258–2265.

29. Chen Z, Tu S, Hu Y, et al. Prediction of response of collagen-induced arthritis rats to methotrexate: an (1)H-NMR-based urine metabolomic analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci.* 2012;32(3):438–443. DOI: 10.1007/s11596-012-0076-9

30. Araiza-Casillas R, Díaz-Molina R, González-Ortiz M, Robinson-Navarro OM. Effects of hydroxychloroquine on insulin sensitivity and lipid profile in patients with rheumatoid arthritis. *Rev Med Chil.* 2013;141(8):1019–1025. (In Spanish). DOI: 10.4067/S0034-98872013000800008

ОБ АВТОРАХ

Вадим Иванович Мазуров, д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, академик РАН;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>;
Scopus Author ID: 16936315400;
ResearcherID: A-8944-2016;
eLibrary SPIN: 6823-5482;
e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Инна Зурабиевна Гайдукова, д-р мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>;
Scopus Author ID: 55237525900; ResearcherID: F-6020-2013;
eLibrary SPIN: 3083-7996; e-mail: ubp1976@list.ru

Александра Юрьевна Фонтуренко;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>;
eLibrary SPIN: 5613-9035;
e-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru

Роман Андреевич Башкинов;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>;
eLibrary SPIN: 5169-5066;
e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

AUTHORS INFO

Vadim I. Mazurov, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honoured Science Worker, Academician of the RAS;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0797-2051>;
Scopus Author ID: 16936315400;
ResearcherID: A-8944-2016;
eLibrary SPIN: 6823-5482;
e-mail: maz.nwgm@yandex.ru

Inna Z. Gaydukova, MD, Dr. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3500-7256>;
Scopus Author ID: 55237525900; ResearcherID: F-6020-2013;
eLibrary SPIN: 3083-7996; e-mail: ubp1976@list.ru

Aleksandra Yu. Fonturenko;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4860-0518>;
eLibrary SPIN: 5613-9035;
e-mail: aleksa.fonturenko@mail.ru

Roman A. Bashkinov;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9344-1304>;
eLibrary SPIN: 5169-5066;
e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

ОБ АВТОРАХ

Марианна Семеновна Петрова, канд. мед. наук;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>;
e-mail: podagra@bk.ru

* **Оксана Владимировна Инамова**;
адрес: Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кировная ул., д. 41;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>;
eLibrary SPIN: 8841-5496;
e-mail: b25@zdrav.spb.ru

AUTHORS INFO

Marianna S. Petrova, MD, Cand. Sci. (Med.);
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5261-6614>;
e-mail: podagra@bk.ru

* **Oksana V. Inamova**;
address: 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg, 191015, Russia;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9126-3639>;
eLibrary SPIN: 8841-5496;
e-mail: b25@zdrav.spb.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author