

Обзорная статья / Review article

Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии

В.И. Мазуров, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgmu@yandex.ru

И.Б. Беляева[™], ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

М.С. Петрова, ORCID: 0000-0001-5261-6614, e-mail: podagra@bk.ru

Р.А. Башкинов, ORCID: 0000-0001-9344-1304, e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

В статье рассматривается проблема гиперурикемии (ГУ) и подагры в современной медицине, актуальность которой обусловлена высокой распространенностью заболевания и его социально-экономическими последствиями, связанными с развитием у данных пациентов более раннего и тяжелого течения атеросклероза, ишемической болезни сердца, хронической болезни почек (ХБП) и, соответственно, увеличением риска смерти. Рассмотрены патогенетические механизмы влияния ГУ на сердечно-сосудистую систему, которые характеризуются формированием эндотелиальной дисфункции, усилением адгезии и агрегации тромбоцитов, нарушением реологии крови, увеличением уровня воспалительных маркеров, нарушением функции почек. Подчеркнуто, что при артериальной гипертензии (АГ) возможным механизмом повышения концентрации мочевой кислоты (МК) является нарушение ее почечной экскреции из-за уменьшения канальцевой секреции. Представлены данные исследований, свидетельствующие о том, что у больных с сахарным диабетом 2-го типа увеличение концентрации МК ассоциируется с возрастанием риска фатального и нефатального инсульта. Освещены современные рекомендации коррекции ГУ, утвержденные в Российской Федерации, в которых отмечена целесообразность терапии коморбидных состояний, коррекции пищевого рациона и образа жизни. Представлены консенсус Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества (РКО) по ведению пациентов с ГУ с высоким сердечно-сосудистым риском (ССР) и Клинические рекомендации РКО по АГ. На основании данных документов всем больным с АГ рекомендовано оценивать уровень МК в сыворотке крови и считать высоким уровень более 360 мкмоль/л, рекомендуется проводить уратснижающую терапию пациентам с высоким ССР, с целевым уровнем ниже 300 мкмоль/л. Представлены современные возможности патогенетической терапии подагры. Отмечено, что применение фебуксостата демонстрирует не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня МК, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Подчеркнуто, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата, его могут применять пациенты с ХБП.

Ключевые слова: гиперурикемия, подагра, коморбидные состояния, уратснижающая терапия, аллопуринол, фебуксостат

Для цитирования: Мазуров В.И., Беляева И.Б., Петрова М.С., Башкинов Р.А. Современная парадигма лечения гиперурикемии и подагры у коморбидных пациентов с развитием кардиоваскулярной патологии. Медицинский совет. 2020;(19):78-88. doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-78-88.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology

Vadim I. Mazurov, ORCID: 0000-0002-0797-2051, e-mail: maz.nwgmu@yandex.ru

Irina B. Belyaeva[™], ORCID: 0000-0002-7981-6349, e-mail: belib@mail.ru

Marianna S. Petrova, ORCID: 0000-0001-5261-6614, e-mail: podagra@bk.ru

Roman A. Bashkinov, ORCID: 0000-0001-9344-1304, e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

The article presents the actuality of the problem of hyperuricemia (HU) and gout in modern medicine, caused by the high prevalence and socio-economic consequences associated with the development in patients with these pathologies of earlier and more severe course of atherosclerosis, coronary heart disease, chronic kidney disease (CKD) and increased mortality. Illustrated pathogenetic mechanisms of HU influence on the cardiovascular system, which are characterized by the formation of endothelial dysfunction, increased adhesion and aggregation of thrombocytes, blood rheology disorders, increased levels of inflammatory markers, renal function disorders. It is highlighted that in arterial hypertension (AH) a possible mechanism for increasing the concentration of uric acid (UA) is a violation of renal excretion due to reduced tubal secretion. The data of the studies are presented, showing that in patients with type 2 diabetes mellitus and higher UA concentration is associated with increased risk of fatal and non-fatal stroke. Modern recommendations of HU correction, approved in the Russian Federation, are highlighted, where the expediency of

comorbid condition therapy, correction of diet and lifestyle are noted. The consensus of the European Society of Cardiology and the Russian Society of Cardiology (RSC) on the management of patients with HU with high cardiovascular risk (CVR) and the RSC Clinical Practice Guidelines for AH are presented. Based on these documents, all patients with AH are recommended to evaluate the level of UA in serum and consider it high - more than 360 µmol/l, it is recommended to perform urate-lowering therapy for patients with high CVR, with the target level below 300 µmol/l. Modern possibilities of pathogenetic therapy of gout are presented. It is noted that the use of febuxostat demonstrates not only higher efficiency in reducing and maintaining the level of UA, but also better tolerance, in comparison with allopurinol. It is emphasized that elderly people do not need to correct the dose of febuxostat, it can be used by patients with CKD.

Keywords: hyperuricemia, gout, comorbidity, urate-lowering therapy, allopurinol, febuxostat

For citation: Mazurov V.I., Belyaeva I.B., Petrova M.S., Bashkinov R.A. Modern paradigm of treatment of hyperuricemia and gout in comorbid patients with the development of cardio-vascular pathology. Meditsinskiy sovet = Medical Council. 2020;(19):78-88. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-19-78-88.

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

ВВЕДЕНИЕ

Подагра – это хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекислого обмена, вследствие чего в крови повышается уровень мочевой кислоты (МК), в тканях откладываются кристаллы натриевой соли МК (ураты), что клинически проявляется рецидивирующим острым артритом и образованием подагрических узлов (тофусов) [1]. По данным популяционных исследований, проведенных в Великобритании и Германии, подагра - наиболее частая причина воспалительного артрита у мужчин старше 30 лет, на ее долю приходится 1,4% общей заболеваемости [2, 3]. В Российской Федерации подагрой страдает 0,3% взрослого населения [4]. Значительно чаще в мире встречается бессимптомная гиперурикемия (ГУ) – повышенный уровень МК в сыворотке крови без подагрического артрита, тофусов или уратных камней в почках [5]. Распространенность ГУ в США достигает 20,1% [6]. В Российской Федерации она составляет 16,8%, в т. ч. 25,3% среди мужчин и 11,3% среди женщин, что соответствует примерно 14,9 млн населения в возрасте 25-64 лет. Имеется достаточно выраженный возрастной градиент распространенности ГУ, которая от 14,7% в молодом возрасте увеличивается до 29,5% в возрасте 55-64 лет [7]. Выделяют немодифицируемые и модифицируемые факторы риска (ФР) развития подагры. Первая группа – это генетические факторы, прежде всего те, что связаны с наличием нескольких уратных транспортеров, которые обеспечивают процесс реабсорбции мочевой кислоты в почках: URAT-1, SLC-2A9, GLUT-9, OAT-4 и др., и в меньшей степени те, которые связаны с экскрецией МК (ABCG2) [8]. К модифицируемым ФР следует отнести особенности питания, образа жизни (ОЖ), прием алкогольных напитков и некоторых лекарственных препаратов (тиазидные и петлевые диуретики, низкие дозы ацетилсалицилововой кислоты, цитостатики). К заболеваниям, которые могут приводить к повышению уровня МК, следует отнести гипертоническую болезнь, сердечную недостаточность (СН), хроническую болезнь почек (ХБП), псориаз и миелопролиферативные заболевания. Следует отметить, что мужчины чаще страдают подагрой, чем женщины, по крайней мере, до наступления менопаузы. Это объясняется тем, что эстрогены обладают способностью увеличивать экскрецию МК [9]. ГУ может длительное время протекать без симптомов и лишь случайно диагностироваться при обследовании больного.

В развитии подагры выделяют следующие стадии [10]: ■ бессимптомная ГУ. v 18 – 22% этих пациентов в последующем развивается подагра [11, 12]. Согласно результатам имеющихся исследований, субклинические отложения депозитов моноурата натрия (МУН) в суставах и сухожилиях наблюдались у 24-42% пациентов с бессимптомной ГУ по данным ультразвукового исследования и двухэнергетической компьютерной томографии опорнодвигательного аппарата [13, 14]. Повышенный уровень МК в сыворотке умеренно и независимо связан с повышенным риском развития нефролитиаза [15]. В ряде случаев отложения МУН в виде видимых или выявленных при помощи визуализационных методов тофусов в области кожи, суставов, сухожилий, при отсутствии артрита безболезненны и бессимптомны [16, 17]. Определено, что депозиты кристаллов МУН способны вызывать активацию воспалительных факторов, таких как интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ИЛ-8, у пациентов с бессимптомной ГУ [18]. Исходя из этих данных, целесообразно рассматривать две последовательные клинические стадии: бессимптомную ГУ с отсутствием депозитов МУН; бессимптомную ГУ с наличием депозитов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры; ■ острый подагрический артрит, у 85-90% пациентов наблюдается моноартрит, у 15% - полиартрит, начиная с первой атаки;

■ межприступный период – бессимптомный интервал между острыми атаками подагрического артрита. Приблизительно у 60% пациентов вторая атака развивается через 1-2 года, тогда как у 5-10% пациентов атака не повторится; хроническая тофусная подагра, характеризующаяся наличием подкожных, синовиальных или субхондральных депозитов МУН.

Несмотря на имеющиеся в настоящее время данные о механизмах развития и провоцирующих факторах ГУ и подагры, их лечение не всегда бывает успешным. Большую проблему представляет высокая частота коморбидных состояний, среди которых наиболее значимыми является патология сердечно-сосудистой системы и почек [19-21]. Концентрация МК в крови коррелирует со степенью выраженности абдоминального ожирения, триглицеридемией, эндотелитальной дисфункцией и повышенным риском тромботических осложнений, что необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии у таких пациентов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ГИПЕРУРИКЕМИИ В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И НЕФРОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В литературе имеются данные о том, что ГУ может являться предиктором ишемической болезни сердца (ИБС) [22], острого инфаркта миокарда (ОИМ) [23], СН [21], острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [24]. сердечно-сосудистой и общей смертности [25]. Доказано, что более высокая концентрация МК в сыворотке крови связана с гиперлипидемией, триглицеридемией, сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и метаболическим синдромом (МС) [26]. Около 2/3 пациентов с подагрой погибают от кардиоваскулярных заболеваний (КВЗ), связанных с атеросклерозом, и менее 1/4 пациентов – от XБП [27, 28]. По данным исследований. частота АГ у больных подагрой колеблется от 36 до 41%, а в сочетании с МС увеличивается до 72% [29]. Установлена ассоциация подагры с ожирением и дислипидемией [30], причинами которой в большинстве случаев являются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [31]. Взаимодействие кристаллов МУН с различными клетками сустава приводит к синтезу широкого спектра «провоспалительных» цитокинов, таких как ИЛ-1 [32], ИЛ-6, ИЛ-8 [18], фактор некроза опухоли альфа [33], хемокины [34], метаболиты арахидоновой кислоты, супероксидные кислородные радикалы, протеиназы. Многие из них имеют фундаментальное значение в развитии атеросклероза и связанных с ним осложнений [35]. Однако остается неясным, является ли ГУ причиной или следствием КВЗ, отражая наличие других ФР, таких как АГ, дислипидемия и СД2 [36]. В исследовании NHANES I (The National Health and Nutrition Examination Survey) выявлена независимая связь между ГУ и ростом сердечно-сосудистой смертности. При возрастании уровня МК сыворотки крови от самого низкого (менее 5,4 мг/дл или 321 мкмоль/л) к самому высокому квартилю (более 7 мг/дл или 416 мкмоль/л) риск смерти от ИБС повышался на 77% у мужчин и на 30% у женщин, а увеличение концентрации МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось со значительным увеличением летальности от КВЗ среди лиц обоих полов [37]. Определено, что риск развития ИБС или цереброваскулярной болезни у больных АГ с ГУ повышен в 3-5 раз по сравнению с пациентами с АГ и нормоурикемией. Двенадцатилетнее исследование PIUMA, в котором участвовали 1720 пациентов с АГ, также показало, что уровень МК сыворотки – сильный предиктор смертности [38]. У больных с СН повышение уровня МК рассматривается как показатель плохого прогноза и свидетельствует о необходимости трансплантации сердца [39]. У пациентов с ангиографически подтвержденной ИБС отмечалось пятикратное повышение смертности при увеличении МК от самого низкого к самому высокому квартилю. Повышение уровня МК на 1 мг/дл (59,5 мкмоль/л) ассоциировалось с увеличением кардиоваскулярной летальности на 26% [40]. Обследование 8 000 больных СД2 показало значительное повышение частоты ОНМК при увеличении уровня МК на каждый квартиль. Так, увеличение МК свыше 295 мкмоль/л ассоциировалось с возрастанием риска фатального и

нефатального ОНМК, при этом связь оставалась значимой даже после исключения других кардиоваскулярных ФР [41]. Исследование LIFE показало, что у больных с АГ и гипертрофией левого желудочка медикаментозное снижение МК может уменьшать сердечно-сосудистый риск (ССР) [42, 43]. В то же время результаты Фремингемского исследования не выявили значительной связи между уровнем МК и КВЗ [36]. В настоящее время рассматриваются несколько механизмов, объясняющих возможное участие МК в развитии КВЗ. Так, результаты исследования RJ. Johnson et al. [44, 45] показали, что умеренное повышение МК может вызывать гломерулотубулярные повреждения, способствующие активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и повышению артериального давления, при этом все изменения претерпевали обратное развитие после устранения ГУ. L.G. Sanchez-Lozada et al. [46] определили. что высокие уровни МК могут индуцировать сосудистое повреждение, устранимое при использовании аллопуринола. Также показано, что ГУ вызывает констрикцию почечных сосудов, коррелирует с активностью РАС [46, 47] и участвует в развитии дисфункции эндотелия [48]. Другие потенциальные механизмы, с помощью которых ГУ и/или повышенная активность фермента ксантиноксидазы (КСО) могут способствовать сосудистому повреждению, включают адгезию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и стимуляцию воспалительного ответа [49]. Результаты многих исследований свидетельствуют о том, что коррекция ГУ может предотвращать развитие сердечно-сосудистых катастроф.

Патология почек при подагре связана со снижением экскреции МК, индуцированной кристаллизацией уратов в почках, на фоне повышения их выделения (больше 800 мг/сут). В этих случаях развивается уратная подагрическая нефропатия (НФП). При подагрической НФП развиваются мочекислая блокада канальцев почек, мочекислый нефролитиаз и хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит. У некоторых пациентов ГУ дебютирует клиническими проявлениями мочекаменной болезни [50].

Следовательно, ухудшение жизненного прогноза у больных ГУ и подагрой связано с развитием у них более раннего и тяжелого течения атеросклероза, ИБС, АГ, сердечно-сосудистых катастроф и ХБП.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРУРИКЕМИИ И ПОДАГРЫ

В настоящее время международными экспертами определены показания для проведения уратснижающей терапии (УСТ) при бессимптомной ГУ, которыми являются: стойкие уровни МК выше 13 мг/дл (770 мкмоль/л) у мужчин или 10 мг/дл (600 мкмоль/л) у женщин (эти значения повышают риск нефротоксичности, а УСТ может замедлять прогрессирование заболеваний почек и предотвращать эти риски); экскреция МК почками, превышающая 1100 мг/сут (это связано с увеличением риска развития осаждения МК в виде камней на 50%, который предотвращается посредством снижения ее экскреции почками до 800 мг/сут); подготовка пациента к лучевой или химиотерапии

(профилактика НФП и других проявлений синдрома лизиса опухоли) [51]. С недавнего времени Европейским обществом кардиологов (ESC, 2018 год) и Российским кардиологическим обществом (РКО, 2020 год) ГУ рассматривается как один из факторов ССР, в связи с чем рекомендовано определение уровня МК всем пациентам с АГ, а невыполнение данной рекомендации является дефектом оказания медицинской помощи [52, 53]. Более того, в отношении пациентов с бессимптомной ГУ и высоким ССР. РКО и ESC принят консенсус, согласно которому рекомендовано проведение УСТ у данной группы пациентов [54, 55]. При коррекции ГУ необходимы модификация ФР и ОЖ, диетические рекомендации, лечение сопутствующих заболеваний. У больных со злокачественными новообразованиями при назначении цитостатиков необходима профилактика острой мочекислой НФП. в связи с чем показано назначение УСТ. Медикаментозная коррекция бессимптомной ГУ показана также родственникам пациентов с наследственным дефицитом ферментов, регулирующих синтез мочевой кислоты (например, дефицит гипоксантингуанин фосфорибозилтрансферазы – синдром Леша – Нихена и синдром Келли – Сигмиллера). Пациенты с отягощенной наследственностью по дебюту подагры в молодом возрасте должны быть обследованы на предмет увеличения экскреции мочевой кислоты с мочой. Экскреция мочевой кислоты более 1100 мг/сут связана с 50%-ным риском образования камней из МК. Нормализацию уровня МК у этих пациентов необходимо начать с диетических рекомендаций (ограничение пуринов). Ингибиторы КСО следует применять, если соблюдение диеты не снижает экскрецию МК менее чем до 1000 мг/сут. Доза препаратов должна быть скорректирована до достижения целевых значений экскреции МК - ниже 800 мг/сут.

У пациентов с ГУ и высоким ССР рекомендуется [54, 55]: ■ оценить уровень МК в сыворотке крови, считать высоким уровень более 360 мкмоль/л;

- оценить наличие сопутствующих заболеваний, у пациентов с высоким ССР целевым считать уровень МК в сыворотке крови ниже 300 мкмоль/л;
- информировать пациента о фармакологических и эпидемиологических факторах, влияющих на ГУ, сопутствующих заболеваниях и сердечно-сосудистых ФР. Рекомендовать изменения ОЖ, диеты и снижение массы тела, а также строгую приверженность рекомендуемому лечению. Отменить по возможности препараты, влияющие на уровень МК;
- начать терапию аллопуринолом в дозировке 100 мг с последующей титрацией до 300–600 мг/сут до достижения целевого уровня МК;
- у пациентов с АГ, ИБС, ОНМК в анамнезе, СД2 и ХБП, не достигших целевого уровня МК, рассмотреть возможность комбинированной терапии (аллопуринол + препарат с урикозурическим действием).

Современная стратегия лечения подагры основана на рекомендациях Ассоциации ревматологов России (АРР, 2019) [10], Европейской антиревматической лиги (EULAR, 2016–2018) [56, 57], Американской коллегии ревматологов (АСR, 2020) [58]. Последние рекомендации по веде-

нию больных подагрой (май, 2020) представлены в журнале Arthritis Care & Research и включают лечение острого приступа подагры, показания к УСТ, а также рекомендации по ОЖ и препаратам, которые часто назначаются пациентам с коморбидными состояниями [58]. В данном обзоре представлен современный алгоритм ведения пациентов с острой и хронической подагрой.

Общие принципы терапии заключаются в том, что каждый пациент с подагрой должен быть подробно информирован о патофизиологии заболевания, наличии эффективных методов лечения, принципах терапии острого приступа артрита и элиминации кристаллов уратов путем пожизненного снижения сывороточного уровня МК ниже целевого уровня (360 мкмоль/л). Каждый страдающий подагрой пациент должен получать рекомендации относительно ОЖ, включая снижение массы тела при необходимости. отказ от курения, приема алкоголя (особенно пива и крепких алкогольных напитков) и подслащенных напитков, переедания, чрезмерного потребления мяса и морепродуктов. Следует поощрять потребление обезжиренных молочных продуктов. Необходимо рекомендовать регулярные физические упражнения. Каждый пациент с подагрой должен быть систематически скринирован для выявления коморбидных состояний и сердечно-сосудистых ФР, включая ХБП, ИБС, СН, ОНМК, атеросклероз периферических артерий, ожирение, гиперлипидемию, АГ, СД2, профилактика и терапия которых должны рассматриваться как неотъемлемая часть лечения подагры.

Лечение подагры состоит из купирования острого приступа артрита и терапии в межприступный период (профилактики повторных обострений суставного синдрома, лечения внесуставных проявлений подагры подагрических тендинитов, подагрической НФП и др.). При подагре назначается лечебное питание с исключением продуктов, содержащих большое количество пуринов, ограничение соли и жира (жиры обладают гиперурикемическим действием). Суммарное содержание белка должно находиться в пределах нормы, но необходимо снижение дозы животных белков. В рацион включаются щелочные минеральные воды и цитрусовые для усиления выведения из организма уратов. Общее количество потребляемой в сутки свободной жидкости следует увеличивать до 2,5 л, если нет противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой системы. При сочетании подагры с ожирением назначается гипокалорийный стол (в рационе сокращается количество хлебобулочных изделий, каш, легко всасывающихся углеводов, жиров). В то же время больным не рекомендуется полное голодание, т. к. оно уже в первые дни приводит к увеличению урикемии.

Цели уратснижающей терапии [59]:

- достижение уровня МК менее 360 мкмоль/л;
- уменьшение очагов накопления уратов в организме;
- уменьшение объема (размеров) тофусов;
- значительное снижение частоты приступов подагры.

Препаратами «первой линии» для купирования острой подагрической атаки являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) и/или колхицин (препарат безвременника, являющийся мощным

ингибитором фосфатазы и тормозящий процессы деления клеток). Эффект препарата обусловлен уменьшением высвобождения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, снижением образования лактата, стабилизацией рН тканевой жидкости и ограничением кристаллизации МК.

Колхицин можно назначать по следующим схемам:

- 0,5 мг каждый час до купирования артрита или до достижения максимально допустимой дозы (6 мг);
- 1,0 мг через каждые 3 ч до максимально допустимой дозы (8 мг);
- 1-й день по 1 мг 3 раза в сутки после еды, а во 2-й день – по 1 мг утром и вечером, в последующем – по 1 мг/сут.

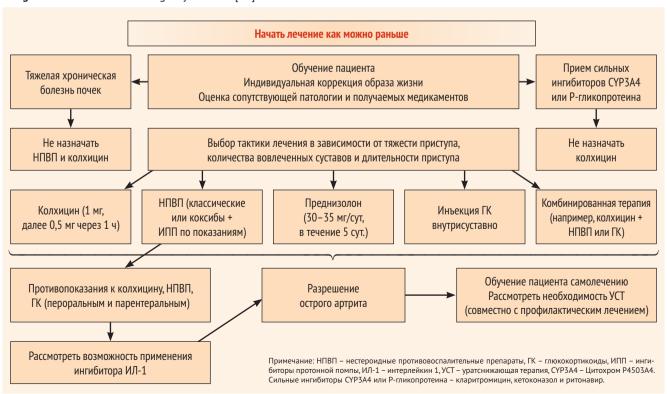
Для предупреждения повторных суставных атак, особенно в первые месяцы после начала УСТ, целесообразно назначение 1-2 мг колхицина в сутки ежедневно, поддерживающая доза – 0,5-1 мг/сут. Абсолютным противопоказанием для назначения колхицина считается сочетание почечной и печеночной недостаточности. При длительном лечении колхицином возможно развитие миелосупрессии (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения), обратимой алопеции, печеночной недостаточности, миопатии, периферических невритов. Широко применяются для купирования подагрической атаки НПВП. По безопасности, с учетом развития побочных эффектов НПВП, особенно со стороны желудочно-кишечного тракта, предпочтение отдается селективным ингибиторам циклооксигеназы-2 (например, нимесулиду, эторикоксибу, мелоксикаму). В случае неэффективности или наличия противопоказаний к применению НПВП и колхицина используют глюкокортикоиды (ГК).

- Схема назначения ГК:
- преднизолон перорально 0,5 мг/кг в 1-е сут. с последующим снижением дозы по 5 мг через день;
- дексаметазон внутримышечно 8 мг, при необходимости введение повторить через 24-48 ч;
- бетаметазон периартикулярно доза определяется величиной сустава;
- метилпреднизолон внутривенно капельно 250–500 мг. при необходимости введение повторить через 24 ч.

У пациентов с частыми приступами артрита и противопоказаниями к назначению колхицина, НПВП и ГК (перорально и периартикулярно) следует рассмотреть возможность использования ингибиторов ИЛ-1 (puc. 1). Из трех ингибиторов ИЛ-1 (канакинумаба, анакинры, рилонацепта), согласно рекомендациям FMA (Европейское агентство лекарственных средств) и FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, США) для лечения тяжелой тофусной подагры, резистентной к традиционной терапии, показан канакинумаб. Препарат назначается в дозе 150 мг подкожно. При необходимости повторного введения канакинумаба интервал между инъекциями должен быть не менее 12 нед. При отсутствии эффекта после первой инфузии повторные введения проводить нецелесообразно.

Согласно рекомендациям EULAR 2016 г. [56], показаниями к началу УСТ являются: повторяющиеся приступы подагрического артрита (не менее 2 в год), наличие тофусов, уратная артропатия и/или наличие камней в почках, пациенты молодого возраста с показателями МК в сыво-

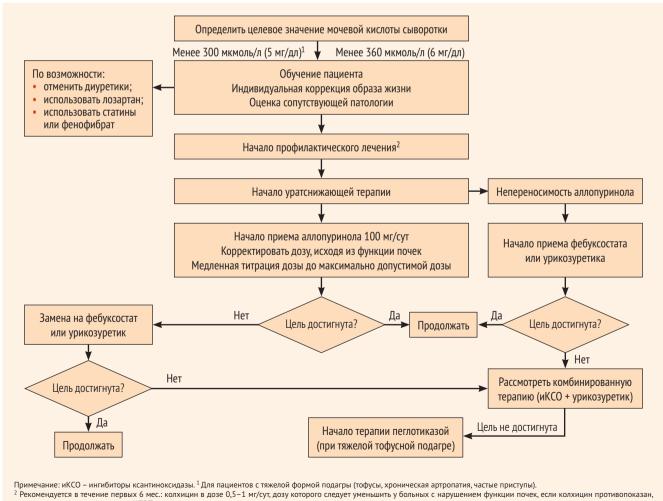
- Рисунок 1. Лечение острого подагрического артрита [56]
- Figure 1. Treatment of acute gouty arthritis [56]



ротке крови выше 8 мг/дл (480 мкмоль/л) и/или с сопутствующими заболеваниями (ХБП, АГ, ИБС, СН). Препаратом первого выбора является аллопуринол, начинать терапию необходимо с низких доз (100 мг/сут) и увеличивать при необходимости на 100 мг через каждые 2-4 нед. для достижения целевого уровня МК (рис. 2). Длительность такой терапии составляет 6 мес. В последующем назначается поддерживающая доза аллопуринола – 100 мг/сут. При недостаточности функции почек доза аллопуринола определяется в соответствии с величиной клиренса креатинина: при значениях более 60 мл/мин назначается аллопуринол в дозе 200 мг/сут; при величине менее 40 мл/мин - 100 мг, а при снижении клиренса креатинина ниже 10 мл/мин прием аллопуринола ограничивается 100 мг в 3 сут. Применение более высоких доз может привести к усугублению ХБП. Это связано с тем, что аллопуринол блокирует пуриновый распад до ксантина, уровень последнего в крови и в моче возрастает многократно, а ксантинемия и ксантинурия могут оказать вредное воздействие на почки. Противопоказаниями к применению аллопуринола являются: выраженные нарушения функции печени, гемохроматоз, беременность, детский возраст (кроме злокачественных заболеваний с ГУ). У пациентов с подагрой, которые нечувствительны к аллопуринолу или имеют противопоказания к его применению, согласно рекомендациям EULAR [56] и ACR [58], необходимо использовать фебуксостат.

Фебуксостат (Аденурик®) - непуриновый селективный ингибитор КСО, вызывает минимальные воздействия на другие ферменты, вовлеченные в пуриновый и пиримидиновый обмен, метаболизируется исключительно в печени. Первоначальная доза препарата Аденурик® составляет 80 мг один раз в сутки. Если в течение месяца показатели концентрации МК в крови не снижаются до целевых значений (менее 360 мкмоль/л), дозу увеличивают до 120 мг/сут. Прием препарата не зависит от приема пиши. Противопоказаниями для приема препарата Аденурик[®] являются индивидуальная непереносимость активного вещества фебуксостата, а также хроническая СН. С особой осторожностью следует использовать фебуксостат при развитии ГУ на фоне химиотерапии. Терапевтический эффект препарата Аденурик® наступает через 4-5 нед. терапии, а полное исчезнове-

- Рисунок 2. Лечение гиперурикемии у пациентов с подагрой [56]
- Figure 2. Treatment of hyperuricemia in patients with gout [56]



следует проводить профилактику НПВП в низких дозах при отсутствии противопоказаний.

ние симптомов подагры происходит в течение 3-4 мес. Важно отметить, что в случае поражения почек прием фебуксостата не приводит к прогрессированию ХБП, в отличие от аллопуринола, доза которого титруется в зависимости от функции почек. Фармакокинетика фебуксостата не изменяется у пациентов с легкой или средней степенью почечной дисфункции [60]. Следует подчеркнуть, что фебуксостат отличается от аллопуринола меньшей токсичностью, более высокой биодоступностью и большей длительностью действия. Фебуксостат в дозе 80 мг соответствует дозе аллопуринола 300 мг. В соответствии с рекомендациями ACR решение о выборе препарата (аллопуринол или фебуксостат) должно приниматься индивидуально. Препараты с иным механизмом действия назначают лишь в том случае, когда не удается достичь целевого уровня МК сыворотки при использовании ингибиторов КСО или комбинации с ингибиторами КСО [61]. Важно, что именно с ингибированием КСО, возможно, связаны потенциальные нефро- и кардиопротективные эффекты этих препаратов [62-64]. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенной разницы в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола. Однако по данным исследования CARES (Goutand Cardiovascular Morbidities), ССР на фоне приема фебуксостата может быть выше в сравнении с аллопуринолом [65]. Следовательно, необходимо более детальное изучение данного вопроса после получения результатов уже начавшихся и планируемых исследований, посвященных сравнению влияния на риск неблагоприятных сердечно-сосудистых событий аллопуринола и фебуксостата у пациентов с ГУ. Важным является тот факт, что при лечении фебуксостатом не требуется коррекции дозы у пациентов пожилого возраста и его применение не противопоказано лицам с ХБП. Научные и клинические данные позволяют широко рекомендовать применение препарата Аденурик® для эффективной терапии подагрического артрита. Показаниями для назначения урикозурических препаратов являются: гипоэкскреторный тип подагры при отсутствии подагрической НФП; смешанный тип подагры при суточной экскреции МК менее 450 мг; непереносимость аллопуринола. К этой группе препаратов относятся: пробенецид, сульфинпирозон, этамид, бензбромарон. Комбинированным препаратом является алломарон, содержащий в одной таблетке 100 мг аллопуринола и 20 мг бензбромарона. Перспективными представляются новые урикозуретики, точкой приложения которых являются урат-транспортеры (транспортные белки, участвующие в реабсорбции МК в почках) – лезинурад и веринурад. Лезинурад ингибирует функцию двух апикальных транспортеров, ответственных за реабсорбцию МК, – переносчика МК-1 (URAT1) и органического анион-транспортера-4 (OAT4). URAT1 отвечает за большую часть канальцевой реабсорбции МК, ОАТ4 представляет собой переносчик МК, связанный с развитием почечной ГУ. Лезинурад принимается по 200 мг 1 раз в сутки, утром с пищей и водой. Пациентам с кристалл-верифицированной тяжелой,

изнуряющей хронической тофусной подагрой и низким качеством жизни, у которых целевой сывороточный уровень МК не может быть достигнут при применении любых других доступных лекарственных препаратов в максимальной дозе (включая комбинации), показана пеглотиказа (препарат пегилированной уриказы, продуцируемый генетически модифицированным штаммом Escherichia coli и катализирущий окисление МК в аллантоин). Необходимо сразу и безоговорочно объяснить пациенту, что УСТ при подагре является пожизненной, так же как и гипогликемическая терапия при СД2, АГ и ИБС.

Лечение коморбидных состояний при подагре:

- рекомендуется коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения и отказ от курения. Данная рекомендация является важным компонентом ведения больных с подагрой;
- при подагре у пациента, получающего петлевые или тиазидные диуретики, если возможно, диуретики заменяют;
- при АГ рассматривают лозартан и блокаторы кальциевых каналов, т. к. эти препараты обладают умеренным урикозурическим эффектом;
- при гиперлипидемии предпочтительно назначение статинов или фенофибрата;
- отмена низких доз ацетилсалициловой кислоты (для пациентов, принимающих этот препарат по соответствующим показаниям) условно не рекомендуется у пациентов с подагрой независимо от активности заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подагра и бессимптомная гиперурикемия являются состояниями, высоко ассоциированными с патологией почек и сердечно-сосудистой системы. Ухудшение жизненного прогноза у коморбидных пациентов с этими заболеваниями связано с развитием у них более раннего и тяжелого течения атеросклероза, ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых катастроф и хронической болезни почек. Современные методы лечения гиперурикемии и подагры, основанные на изменении образа жизни, соблюдении диетических рекомендаций, снижении массы тела, коррекции коморбидных состояний и применении уратснижающей терапии, позволяют управлять этими патологиями при достижении целевого уровня мочевой кислоты в сыворотке крови. Полученные данные свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте сердечно-сосудистых событий при применении фебуксостата и аллопуринола. Однако применение фебуксостата демонстрирует не только более высокую эффективность в снижении и поддержании уровня мочевой кислоты, но и лучшую переносимость по сравнению с аллопуринолом. Важно и то, что у лиц пожилого возраста не требуется коррекции дозы фебуксостата, его могут применять пациенты с хронической болезнью почек.

> Поступила / Received 12.09.2020 Поступила после рецензирования / Revised 03.10.2020 Принята в печать / Accepted 15.10.2020

Список литературы

- 1. Мазуров В.И. (ред). *Болезни суставов*. СПб.: СпецЛит; 2008. 397 с. Режим доступа: https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00352-9/978-5-299-00352-9.pdf.
- 2. Smith E.U., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F., March L.M. Epidemiology of gout: an update. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):811-827. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
- 3. Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(11):649-662. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
- Галушко Е.А., Насонов Е.Л. Распространенность ревматических заболеваний в России. Альманах клинической медицины. 2018;46(1):32-39. doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- 5. Liu H., Zhang X.M., Wang Y.L., Liu B.C. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling. J Nephrol. 2014;27(6):653-658. doi: 10.1007/
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):991-999. doi: 10.1002/art.40807.
- Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В. и др. Гиперурикемия и ее корреляты в российской популяции (результаты эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ). Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2014;10(2):153-159. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21503850.
- Xu L., Shi Y., Zhuang S., Liu N. Recent advances on uric acid transporters. Oncotarget. 2017;8(59):100852-100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135.
- Guan S., Tang Z., Fang X., Wu X., Liu H., Wang C., Hou C. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. Arch Gerontol Geriatr. 2016;64:162-166. doi: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
- 10. Насонов Е.Л. Ревматология: российские клинические рекомендации. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 464 с. Режим доступа: https://search.rsl.ru/ru/ record/01009788744.
- 11. Campion E.W., Glynn R.J., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med. 1987;82(3):421-426. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
- 12. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol. 2000;27(6):1501-1505. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278.
- 13. Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):908-911. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397.
- 14. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C., Peiteado D., Torres R.J., Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):157-158. doi: 10.1136/ ard 2011 154997
- 15. Kim S., Chang Y., Yun K.E., Jung H.S., Lee S.J., Shin H., Ryu S. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2017;70(2):173-181. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
- 16. Puig J.G., de Miguel E., Castillo M.C., Rocha A.L., Martinez M.A., Torres R.J. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008;27(6):592-595. doi: 10.1080/15257770802136040.
- 17. Pineda C., Amezcua-Guerra L.M., Solano C., Rodriguez-Henriquez P., Hernandez-Diaz C., Vargas A. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia; an ultrasound controlled study. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R4. doi: 10.1186/ar3223.
- 18. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Perez E., Silveira L.H., Ventura-Rios L., Vancini G. et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(12):1814-1821. doi: 10.1002/acr.23549.
- 19. Chang H.Y., Tung C.W., Lee P.H., Lei C.C., Hsu Y.C., Chang H.H. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. Am J Med Sci. 2010;339(6):509-515. doi: 10.1097/maj.0b013e3181db6e16.
- 20. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., Di Giosia P., Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014;21(4):235-242. doi: 10.1007/s40292-014-0046-3
- 21. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):15 - 24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
- 22. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and meta-

- analysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):170-180. doi: 10.1002/ acr.20065.
- 23. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. 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). J Intern Med. 2009;266(6):558-570. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
- 24. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009;61(7):885-892. doi: 10.1002/art.24612.
- 25. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin CJ., Abdalla A.A., Kiernan TJ. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013;106(7):647-658. doi: 10.1093/ aimed/hct083.
- 26. Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and metaanalysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
- 27. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary qout - 1971. J Bone Joint Surg Am. 1972;54(2):357-372. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4568494.
- 28. Rakic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T., Engels J.P., Mikkelsen W.M., Neel J.V., Duff I.F. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout, I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. Am J Med. 1964;37:862-871. doi: 10.1016/0002-9343(64)90129-9.
- 29. Vazquez-Mellado J., Garcia C.G., Vazquez S.G., Medrano G., Ornelas M., Alcocer L et al Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. J Clin Rheumatol. 2004;10(3):105-109. doi: 10.1097/01. rhu.0000129082.42094.fc.
- 30. Khaodhiar L., McCowen K.C., Blackburn G.L. Obesity and comorbid conditions. Clin Cornestone. 1999;2(3):17-31. doi: 10.1016/s1098-3597(99)90002-9.
- 31. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout. Ann Rheum Dis. 1998;57(9):509-510. doi: 10.1136/ard.57.9.509.
- 32. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. J Immunol. 1987;138(10):3213-3218. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3033070.
- 33. 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;87(4):1375-1381. doi: 10.1172/ JCI115142.
- 34. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T., Takahashi T., Ohkawara S., Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. Lab Invest. 1998;78(5):559-569. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9605181.
- 35. Schumacher H.R. Crystal-induced arthritis: an overview. Am J Med. 1996;100(2A):46S-52S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0.
- 36. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med. 1999;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- 37. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic followup study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;283(18):2404-2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.
- 38. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusanio F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. Hypertension. 2000;36(6):1072-1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
- 39. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla C. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation. 2003;107(15):1991-1997. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
- 40. Bickel C., Rupprecht HJ., Blankenberg S., Rippin G., Hafner G., Daunhauer A. et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002;89(1):12-17. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
- 41. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. Stroke. 1998;29(3):635-639. doi: 10.1161/01.str.29.3.635
- 42. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers U.F., de Faire U. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995-1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.

- 43. Hoieggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E., Julius S., Devereux R.B., De Faire U et al The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int. 2004;65(3):1041-1049. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00484.x.
- 44. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003;41(6):1183-1190. doi: 10.1161/01. HYP.0000069700.62727.C5.
- 45. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., Feig D.I., Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension. Am J Hypertens. 2005;18(3):431-440. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035.
- 46. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., Soto V., Franco M., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283(5):F1105-F1110. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
- 47. Mazzali M., Kanellis J., Han L., Feng L., Xia Y.Y., Chen Q. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;282(6):F991-F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
- 48. Waring W.S., Webb DJ., Maxwell S. Effect of local hyperucemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:511. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236883919 Effect of local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_in_the_human_forearm_vascular bed.
- 49. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? Am J Med. 2005;118(8):816-826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
- 50. Яровой С.К., Максудов Р.Р. Нарушения обмена пуринов в практике врача-уролога. Экспериментальная и клиническая урология. 2013;(3):88-93. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-obmenapurinov-v-praktike-vracha-urologa.
- 51. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Intern Med. 2020;74:8-17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
- 52. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Системные гипертензии. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/20 75082X 2019 1 190179
- 53. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339.
- 54. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., Filipak K.J., Domienik-Karlowicz J., Kostka-Jeziorny K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J. 2018;25(5):545 - 563. doi: 10.5603/CJ.2018.0116.

- 55. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Кисляк О.А., Недогода С.В., Подзолков В.И., Ошелкова Е.В. и до Консенсус по велению пашиентов с гиперурикемией и высоким сердечно-сосудистым риском. Системные гипертензии. 2019;16(4):8-21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
- 56. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- 57. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda J. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.
- 58. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180.
- 59. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. Ann Intern Med. 2014;161(9):617-626. doi: 10.7326/M14-0227.
- 60. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008:59(11):1540-1548. doi: 10.1002/art.24209.
- 61. Sivera F., Andres M., Carmona L., Kydd A.S.R., Moi J., Seth R. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014;73(2):328-335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
- 62. Higgins P., Dawson J., Lees K.R., McArthur K., Quinn TJ., Walters M.R. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Ther. 2012;30(4):217-226. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
- 63. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2015;16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
- 64. Nomura J., Busso N., Ives A., Matsui C., Tsujimoto S., Shirakura T. et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. Sci Rep. 2014;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
- 65. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.

References

- 1. Mazurov V.I. (ed.) Diseases of the joints. Saint Petersburg: SpetsLit; 397 p. (In Russ.) Available at: https://speclit.su/image/catalog/978-5-299-00352-9/978-5-299-00352-9.pdf.
- Smith E.U., Diaz-Torne C., Perez-Ruiz F., March L.M. Epidemiology of gout: an update. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2010;24(6):811-827. doi: 10.1016/j.berh.2010.10.004.
- Kuo C.F., Grainge M.J., Zhang W., Doherty M. Global epidemiology of gout: prevalence, incidence and risk factors. Nat Rev Rheumatol. 2015;11(11):649-662. doi: 10.1038/nrrheum.2015.91.
- Galushko E.A., Nasonov E.L. Prevalence of rheumatic diseases in Russia. Al'manakh klinicheskov meditsinv = Almanac of Clinical Medicine. 2018;46(1):32-39. (In Russ.) doi: 10.18786/2072-0505-2018-46-1-32-39.
- Liu H., Zhang X.M., Wang Y.L., Liu B.C. Prevalence of hyperuricemia among Chinese adults: a national cross-sectional survey using multistage, stratified sampling. J Nephrol. 2014;27(6):653-658. doi: 10.1007/ s40620-014-0082-z.
- Chen-Xu M., Yokose C., Rai S.K., Pillinger M.H., Choi H.K. Contemporary Prevalence of Gout and Hyperuricemia in the United States and Decadal Trends: The National Health and Nutrition Examination Survey, 2007-2016. Arthritis Rheumatol. 2019;71(6):991-999. doi: 10.1002/art.40807.
- Shalnova S.A., Deev A.D., Artamonov G.V., Duplyakov D.V., Efanov A.Y., Zhernakova Y.V. Hyperuricemia and its correlates in the russian population (results of esse-rf epidemiological study). Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2014;10(2):153-159. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item. asp?id=21503850.
- Xu L., Shi Y., Zhuang S., Liu N. Recent advances on uric acid transporters. Oncotarget. 2017;8(59):100852-100862. doi: 10.18632/oncotarget.20135.

- 9. Guan S., Tang Z., Fang X., Wu X., Liu H., Wang C., Hou C. Prevalence of hyperuricemia among Beijing post-menopausal women in 10 years. Arch Gerontol Geriatr. 2016;64:162–166. doi: 10.1016/j.archger.2016.02.002.
- 10. Nasonov E.L. Rheumatology: Russian clinical guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2019. 464 p. (In Russ.) Available at: https://search.rsl.ru/ru/ record/01009788744.
- 11. Campion E.W., Glynn RJ., DeLabry L.O. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. Am J Med. 1987;82(3):421-426. doi: 10.1016/0002-9343(87)90441-4.
- 12. Lin K.C., Lin H.Y., Chou P. The interaction between uric acid level and other risk factors on the development of gout among asymptomatic hyperuricemic men in a prospective study. J Rheumatol. 2000;27(6):1501-1505. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10852278
- 13. Dalbeth N., House M.E., Aati O., Tan P., Franklin C., Horne A. et al. Urate crystal deposition in asymptomatic hyperuricaemia and symptomatic gout: a dual energy CT study. Ann Rheum Dis. 2015;74(5):908-911. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206397.
- 14. De Miguel E., Puig J.G., Castillo C., Peiteado D., Torres R.J., Martin-Mola E. Diagnosis of gout in patients with asymptomatic hyperuricaemia: a pilot ultrasound study. Ann Rheum Dis. 2012;71(1):157-158. doi: 10.1136/ ard.2011.154997.
- 15. Kim S., Chang Y., Yun K.E., Jung H.S., Lee S.J., Shin H., Ryu S. Development of Nephrolithiasis in Asymptomatic Hyperuricemia: A Cohort Study. Am J Kidney Dis. 2017;70(2):173-181. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.01.053.
- 16. Puig J.G., de Miguel E., Castillo M.C., Rocha A.L., Martinez M.A., Torres R.J. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008;27(6):592-595. doi: 10.1080/15257770802136040.

- 17. Pineda C., Amezcua-Guerra L.M., Solano C., Rodriguez-Henriquez P., Hernandez-Diaz C. Vargas A. et al. Joint and tendon subclinical involvement suggestive of gouty arthritis in asymptomatic hyperuricemia: an ultrasound controlled study. Arthritis Res Ther. 2011;13(1):R4. doi: 10.1186/
- 18. Estevez-Garcia I.O., Gallegos-Nava S., Vera-Perez E., Silveira L.H., Ventura-Rios L., Vancini G. et al. Levels of Cytokines and MicroRNAs in Individuals With Asymptomatic Hyperuricemia and Ultrasonographic Findings of Gout: A Bench-to-Bedside Approach. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018;70(12):1814-1821. doi: 10.1002/acr.23549.
- 19. Chang H.Y., Tung C.W., Lee P.H., Lei C.C., Hsu Y.C., Chang H.H. et al. Hyperuricemia as an independent risk factor of chronic kidney disease in middle-aged and elderly population. Am J Med Sci. 2010;339(6):509-515. doi: 10.1097/maj.0b013e3181db6e16.
- 20. Grassi D., Desideri G., Di Giacomantonio A.V., Di Giosia P., Ferri C. Hyperuricemia and cardiovascular risk. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2014;21(4):235-242. doi: 10.1007/s40292-014-0046-3.
- 21. Huang H., Huang B., Li Y., Huang Y., Li J., Yao H. et al. Uric acid and risk of heart failure: a systematic review and meta-analysis. Eur J Heart Fail. 2014;16(1):15 - 24. doi: 10.1093/eurjhf/hft132.
- 22. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and coronary heart disease: a systematic review and metaanalysis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2010;62(2):170-180. doi: 10.1002/ acr 20065
- 23. Holme I., Aastveit A.H., Hammar N., Jungner I., Walldius G. 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). J Intern Med. 2009;266(6):558-570. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02133.x.
- 24. Kim S.Y., Guevara J.P., Kim K.M., Choi H.K., Heitjan D.F., Albert D.A. Hyperuricemia and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2009;61(7):885-892. doi: 10.1002/art.24612.
- 25. Stack A.G., Hanley A., Casserly L.F., Cronin C.J., Abdalla A.A., Kiernan T.J. et al. Independent and conjoint associations of gout and hyperuricaemia with total and cardiovascular mortality. QJM. 2013;106(7):647-658. doi: 10.1093/ qjmed/hct083.
- 26. Lv Q., Meng X.F., He F.F., Chen S., Su H., Xiong J. et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. PLoS One. 2013;8(2):e56864. doi: 10.1371/journal.pone.0056864.
- 27. Gutman A.B. Views on the pathogenesis and management of primary gout - 1971. J Bone Joint Surg Am. 1972;54(2):357-372. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4568494.
- 28. Rakic M.T., Valkenburg H.A., Davidson R.T., Engels J.P., Mikkelsen W.M., Neel J.V., Duff I.F. Observations on the natural history of hyperuricemia and gout. I. An eighteen year follow-up of nineteen gouty families. Am J Med. 1964;37:862-871. doi: 10.1016/0002-9343(64)90129-9.
- 29. Vazquez-Mellado J., Garcia C.G., Vazquez S.G., Medrano G., Ornelas M., Alcocer L. et al. Metabolic syndrome and ischemic heart disease in gout. J Clin Rheumatol. 2004;10(3):105-109. doi: 10.1097/01.rhu.0000129082.42094.fc.
- 30. Khaodhiar L., McCowen K.C., Blackburn G.L. Obesity and comorbid conditions. Clin Cornestone. 1999;2(3):17-31. doi: 10.1016/s1098-3597(99)90002-9.
- 31. Emmerson B. Hyperlipidemia in hyperuricaemia and gout. Ann Rheum Dis. 1998;57(9):509-510. doi: 10.1136/ard.57.9.509.
- 32. Di Giovine F.S., Malawista S.E., Nuki G., Duff G.W. Interleukin 1 (IL 1) as a mediator of crystal arthritis. Stimulation of T cell and synovial fibroblast mitogenesis by urate crystal-induced IL 1. J Immunol. 1987;138(10):3213-3218. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3033070.
- 33. 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;87(4):1375-1381. doi: 10.1172/JCI115142.
- 34. Matsukawa A., Yoshimura T., Maeda T., Takahashi T., Ohkawara S., Yoshinaga M. Analysis of the cytokine network among tumor necrosis factor alpha, interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in monosodium urate crystal-induced rabbit arthritis. Lab Invest. 1998;78(5):559-569. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih. gov/9605181
- 35. Schumacher H.R. Crystal-induced arthritis: an overview. Am J Med. 1996;100(2A):46S-52S. doi: 10.1016/s0002-9343(97)89546-0.
- 36. Culleton B.F., Larson M.G., Kannel W.B., Levy D. Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death; the Framingham Heart Study, Ann Intern Med. 1999;131(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-131-1-199907060-00003.
- 37. Fang J., Alderman M.H. Serum uric acid and cardiovascular mortality: The NHANES I epidemiologic followup study, 1971–1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA. 2000;283(18):2404-2410. doi: 10.1001/jama.283.18.2404.

- 38. Verdecchia P., Schillaci G., Reboldi G., Santeusanio F., Porcellati C., Brunetti P. Relation between serum uric acid and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. The PUIMA study. Hypertension. 2000;36(6):1072-1078. doi: 10.1161/01.hyp.36.6.1072.
- 39. Anker S.D., Doehner W., Rauchhaus M., Sharma R., Francis D., Knosalla C. et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. Circulation. 2003;107(15):1991-1997. doi: 10.1161/01.CIR.0000065637.10517.A0.
- 40. Bickel C., Rupprecht H.J., Blankenberg S., Rippin G., Hafner G., Daunhauer A. et al. Serum uric acid as an independent predictor of mortality in patients with angiographically proven coronary artery disease. Am J Cardiol. 2002;89(1):12-17. doi: 10.1016/s0002-9149(01)02155-5.
- 41. Lehto S., Niskanen L., Ronnemaa T., Laakso M. Serum uric acid is a strong predictor of stroke in patients with non-insulin-independent diabetes mellitus. *Stroke*. 1998;29(3):635–639. doi: 10.1161/01.str.29.3.635
- 42. Dahlof B., Devereux R.B., Kjeldsen S.E., Julius S., Beevers U.F., de Faire U. et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. Lancet. 2002;359(9311):995-1003. doi: 10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
- 43. Hoieggen A., Alderman M.H., Kjeldsen S.E., Julius S., Devereux R.B., De Faire U. et al. The impact of serum uric acid on cardiovascular outcomes in the LIFE study. Kidney Int. 2004;65(3):1041-1049. doi: 10.1111/i.1523-1755.2004.00484.x
- 44. Johnson R.J., Kang D.H., Feig D., Kivlighn S., Kanellis J., Watanabe S. et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension. 2003;41(6):1183-1190. doi: 10.1161/01.HYP.0000069700.62727.C5.
- 45. Johnson R.J., Rodriguez-Iturbe B., Kang D.H., Feig D.I., Herrera-Acosta J. A unifying pathway for essential hypertension, Am J Hypertens. 2005;18(3):431-440. doi: 10.1016/j.amjhyper.2004.08.035
- 46. Sanchez-Lozada L.G., Tapia E., Avila-Casado C., Soto V., Franco M., Santamaria J. et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283(5):F1105-F1110. doi: 10.1152/ajprenal.00170.2002.
- 47. Mazzali M., Kanellis J., Han L., Feng L., Xia Y.Y., Chen Q. et al. Hyperuricemia induces a primary arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;282(6):F991-F997. doi: 10.1152/ajprenal.00283.2001.
- 48. Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S. Effect of local hyperucemia on endothelial function in the human forearm vascular bed. Br J Clin Pharmacol. 2000;49:511. Available at: https://www.researchgate.net/publication/236883919_Effect_of_local_hyperuricaemia_on_endothelial_function_ in the human_forearm_vascular_bed.
- 49. Baker J.F., Krishnan E., Chen L., Schumacher H.R. Serum uric acid and cardiovascular disease: recent developments, and where do they leave us? Am J Med. 2005;118(8):816-826. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.03.043.
- 50. Jarovoy S.K., Maksudov R.R. Purine metabolism disturbances in the urological practice. Eksperimental'naya i klinicheskaya urologiya : Experimental and Clinical Urology. 2013;(3):88-93. (In Russ.) Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/narusheniya-obmena-purinov-v-praktike-vracha-urologa.
- 51. Brucato A., Cianci F., Carnovale C. Management of hyperuricemia in asymptomatic patients: A critical appraisal. Eur J Intern Med. 2020;74:8-17. doi: 10.1016/j.ejim.2020.01.001.
- 52. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Sistemnye qipertenzii = Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31. doi: 10.26442/2075082X.2019.1.190179.
- 53. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J. 2018;39(33):3021-3104. doi: 10.1093/eurheartj/ ehv339
- 54. Borghi C., Tykarski A., Widecka K., Filipak K.J., Domienik-Karlowicz J., Kostka-Jeziorny K. et al. Expert consensus for the diagnosis and treatment of patient with hyperuricemia and high cardiovascular risk. Cardiol J. 2018;25(5):545-563. doi: 10.5603/CJ.2018.0116.
- 55. Chazova I.E., Zhernakova J.V., Kisliak O.A., Nedogoda S.V., Podzolkov V.I., Oshchepkova E.V. Consensus on patients with hyperuricemia and high cardiovascular risk treatment. Sistemnye gipertenzii = Systemic Hypertension. 2019;16(4):8-21. doi: 10.26442/2075082X.2019.4.190686.
- 56. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda-Sanabria J. et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017;76(1):29-42. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-209707.
- 57. Richette P., Doherty M., Pascual E., Barskova V., Becce F., Castaneda J. et al. 2018 updated European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the diagnosis of gout. Ann Rheum Dis. 2020;79(1):31-38. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-215315.

- 58. FitzGerald J.D., Dalbeth N., Mikuls T., Brignardello-Petersen R., Guyatt G., Abeles A.M. et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020;72(6):744-760. doi: 10.1002/acr.24180.
- 59. Jutkowitz E., Choi H.K., Pizzi L.T., Kuntz K.M. Cost-Effectiveness of Allopurinol and Febuxostat for the Management of Gout. Ann Intern Med. 2014;161(9):617-626. doi: 10.7326/M14-0227.
- 60. Schumacher H.R. Jr., Becker M.A., Wortmann R.L., Macdonald P.A., Hunt B., Streit J. et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. Arthritis Rheum. 2008;59(11):1540-1548. doi: 10.1002/art.24209.
- 61. Sivera F., Andres M., Carmona L., Kydd A.S.R., Moi J., Seth R. et al. Multinational evidence-based recommendations for the diagnosis and management of gout: integrating systematic literature review and expert

- opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e initiative. Ann Rheum Dis. 2014:73(2):328-335. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203325.
- 62. Higgins P., Dawson J., Lees K.R., McArthur K., Quinn TJ., Walters M.R. Xanthine oxidase inhibition for the treatment of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Ther. 2012;30(4):217-226. doi: 10.1111/j.1755-5922.2011.00277.x.
- 63. Kanji T., Gandhi M., Clase C.M., Yang R. Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2015:16:58. doi: 10.1186/s12882-015-0047-z.
- 64. Nomura J., Busso N., Ives A., Matsui C., Tsujimoto S., Shirakura T. et al. Xanthine oxidase inhibition by febuxostat attenuates experimental atherosclerosis in mice. Sci Rep. 2014;4:4554. doi: 10.1038/srep04554.
- 65. White W.B., Saag K.G., Becker M.A., Borer J.S., Gorelick P.B., Whelton A. et al. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-1210. doi: 10.1056/NEJMoa1710895.

Информация об авторах:

Мазуров Вадим Иванович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный консультант, заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; SPIN-код: 6823-5482; e-mail: maz.nwgmu@yandex.ru

Беляева Ирина Борисовна, д.м.н., профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; SPIN-код: 3136-9062; e-mail: belib@mail.ru

Петрова Марианна Семеновна, к.м.н., доцент кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; e-mail: podagra@bk.ru

Башкинов Роман Андреевич, аспирант кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи имени Э.Э. Эйхвальда, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; SPIN-код: 5169-5066; e-mail: bashkinov-roman@mail.ru

Information about the authors:

Vadim I. Mazurov, Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honored worker of science of Russia, Principal scientific advisor, Head of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: maz.nwqmu@yandex.ru

Irina B. Belyaeva, Dr. of Sci. (Med.), Professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: belib@mail.ru

Marianna S. Petrova, Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: podagra@bk.ru

Roman A. Bashkinov, Postgraduate of the Department of therapy, rheumatology, examination of temporary disability and quality of medical care named after E.E. Eichwald, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; e-mail: bashkinov-roman@mail.ru