

МОЧЕВАЯ КИСЛОТА, ПОДАГРА И АУТОИММУННЫЙ ТИРОИДИТ: ОТ Е. С. ЛОНДОНА — ДО НАШИХ ДНЕЙ

Е. С. Гончарова¹, Е. М. Пестун¹, А. И. Пояркова¹, Ю. И. Строев¹, Л. П. Чурилов^{1,2}

¹Санкт-Петербургский государственный университет, г. Санкт-Петербург, Россия

²ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия

URIC ACID, GOUT AND AUTOIMMUNE THYROIDITIS: FROM E.S. LONDON TILL NOWADAYS

E. S. Goncharova¹, E. M. Pestun¹, A. I. Poyarkova¹, Yu. I. Stroev¹, L. P. Churilov^{1,2}

¹Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

²Saint-Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, Saint Petersburg, Russia

Резюме. Приводятся исторические данные о развитии учения о подагре и роли Е. С. Лондона в исследовании этой проблемы. Авторами изучен пуриновый обмен у 279 пациентов с аутоиммунным тироидитом Хасимото, осложненным гипотирозом, показаны роль возраста и избыточной массы тела в становлении гиперурикемии и ее положительная динамика при лечении тироидными гормонами и аллопуринолом. Полученные данные могут свидетельствовать в пользу двусторонней связи между развитием аутоиммунного поражения щитовидной железы и гиперурикемии (14 рис., 4 табл., библ.: 46 ист.).

Ключевые слова: аллопуринол, аутоиммунитет, аутоиммунный тироидит, гиперурикемия, гипотиреоз, марфандийский фенотип, мочевая кислота, ожирение, подагра, умственная работоспособность.

Статья поступила в редакцию .

Abstract. Historical data on the development of the gout doctrine and the role of E. S. London in the development of this problem are given. Purine metabolism was studied in 279 patients with autoimmune Hashimoto's thyroiditis complicated by hypothyrosis, the role of age and overweight in the formation of hyperuricemia and its positive dynamics in the treatment of thyroid hormone and allopurinol was shown. The obtained data may testify in favor of the bilateral relations between the development of autoimmune damage of setuid-tion of cancer and hyperuricemia (14 figs, 4 tables, bibliography: 46 refs).

Key words: allopurinol, autoimmune thyroiditis, autoimmunity, gout, hyperuricemia, hypothyroidism, marfanoid phenotype, mental activity, obesity, urinary tract.

Article received .

Подагра злая, скрючь седых вельмож;
Пусть, как их честность, и они хромают.
Вильям Шекспир. «Тимон Афинский»

ВВЕДЕНИЕ И ИСТОРИЯ ПРОБЛЕМЫ

Мочевая кислота была открыта C. W. Scheele и T. Bergmann (1776 г.) в мочевых камнях и получила название «каменная кислота» — «acide lithique». Название «мочевая кислота» дал Антуан Франсуа де Фуркруа (Antoine François de Fourcroy; 1755–1809), а ее элементарный состав был установлен знаменитым Юстусом Либихом (Justus von Liebig; 1803–1873) [1].

Мочевая кислота у человека, других приматов, птиц, ящериц, змей, а также у собак породы далматин — продукт физиологического разрушения пуринов, которые входят в состав клеточных ядер и нуклеиновых кислот всех существ. Пурины попадают в организм и с пищевыми продуктами животного и растительного происхождения. Однако они производятся в нужном количестве и самим организмом, не будучи жизненно необходимыми нутриентами, как, к примеру, витамины (показано, что даже длительное употребление бедной пурини-

ми пищи безвредно). Установлено, что 70–80% мочевой кислоты выводится из организма почками, а остальные 20–30% — кишечником. Мочевая кислота — 2,6,8-триоксипурин, структурная формула ее (как впервые указал французский ученый Э. Оруан) [2]) удивительно походит на формулу известных психостимуляторов — кофеина и теобромина (рис. 1).

В плазме, внеклеточной, и в частности синовиальной, жидкости мочевая кислота содержится в основном в виде солей — уратов (на 90% — из соединений с натрием, на 10% — с калием), практически не связывается с белками плазмы и плохо растворима в воде. Ураты выпадают в осадок при закислении среды и при снижении температуры ткани ниже 37 °C (при 32 °C растворимость уменьшается на треть, а при 27 °C — наполовину), именно поэтому ведущая локализация отложения солей-уратов и соответственно болевого синдрома при подагре — периферические, более холодные зоны (уши, локти), но излюбленная для подагры зона —

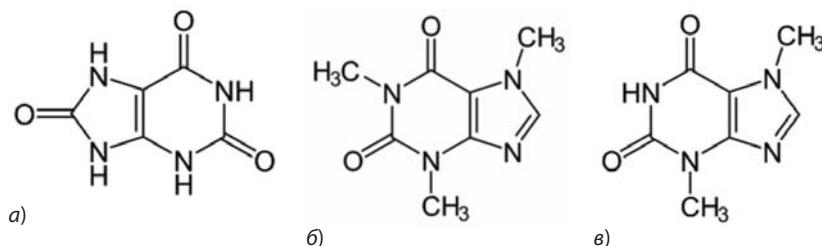


Рис. 1. Структурные формулы мочевой кислоты (а) и ее аналогов — кофеина (б), теобромина (в)

сустав большого пальца стопы (чаще левой). У здоровых индивидов синтез и выведение мочевой кислоты находится в определенном равновесии. Но у людей с гиперурикемией это равновесие нарушено в сторону накопления мочевой кислоты в организме, что может быть сочетанным результатом усиления ее синтеза и снижения способности почек и кишечника ее выделять.

Организм нормального человека содержит около 1 г мочевой кислоты; ежесуточно ее синтезируется и выводится примерно 0,5 г. У большинства носителей гиперурикемии можно, по-видимому, говорить в основном об ускорении образования уратов внутреннего происхождения, из пуринов собственных, а не поглощенных с пищей. Кстати, пурины образуются и при конечном распаде (аденозинтрифосфорной кислоты) (АТФ).

Известно, что отдельные критические периоды жизни сопровождаются закономерным и значительным повышением уровня мочевой кислоты в крови. Полагают, что в первую неделю внеутробной жизни именно мочевая кислота выступает физиологическим допингом для нервной системы младенца, обеспечивая ее более эффективную работу, в частности быстрое закрепление новых рефлекторных стереотипов и явление неонatalного импритинга. По-видимому, новорожденного можно считать своеобразным титаном умственной работоспособности. Мочевая кислота (хотя ее производство сопровождается продукцией свободных кислородных радикалов) — сама по себе важный естественный антиоксидант, поэтому гиперурикемия может сдерживать развитие даже некоторых дегенеративных заболеваний ЦНС [4–5]. Было отмечено, что степень развития болезни Альцгеймера и Паркинсона, а также тяжесть последствий инсультов у пожилых отрицательно коррелируют с уровнем урикемии [4, 6]. Это связывают со сходством химического строения мочевой кислоты с кофеином и теобромином, которые издавна относят к стимуляторам умственной активности [2]. Еще выдающийся отечественный педиатр М. С. Маслов (1885–1961), в клинике которого начинал санитаром свой путь в профессию один из авторов данной статьи (Ю. И. Строев), отмечал, что дети с нервно-артритическим диатезом должны находиться в поле зрения как медиков, так и педагогов, поскольку, несмотря на склонность к определенным болезненным расстройствам, «они очень

хорошо развиваются психически, часто проявляют талантливость» [7]. Такие люди, развивающиеся в условиях гиперурикемии, с детства отличаются повышенной возбудимостью, эмоциональностью, хорошей памятью, высокой умственной активностью. Кстати, в России не менее 1–5% детей обладает склонностью к гиперурикемии (по классической терминологии — нервно-артритическим диатезом). Однако мировой рекорд по доле лиц с гиперурикемией держит коренное население Полинезии, в частности Новой Зеландии, — маори. Университетские профессора Австралии, Новой Зеландии и близлежащих стран весьма довольны студентами маори [4]. Отечественный генетик В. П. Эфроимсон, проанализировав историю жизни и болезни более чем 800 гениев различных эпох и народов, отобранных по данным Британской и Большой советской энциклопедий, обнаружил среди этой выборки до 40% лиц с предположительными или медицински зафиксированными симптомами подагры или гиперурикемии [6, 8]. Любопытно, что В. П. Эфроимсон одним из маркеров повышенной умственной активности у человека (наряду с гиперурикемией) считал также синдром Марфана и марфаноидный фенотип индивида.

Интерес исследователей к мочевой кислоте в основном обусловлен, конечно, не ее недоказанной ролью эндогенного допинга [4], а тем, что при ее избытке развивается весьма распространенное тяжкое страдание организма, известное с древнейших времен, — подагра. Чем выше концентрация мочевой кислоты в сыворотке, тем больше вероятность подагры. Незначительные отклонения уровня урикемии от нормы могут протекать и незаметно. Но в отдельных случаях, когда уровень мочевой кислоты в крови возрастает в 20–30 раз, развиваются острые подагрические приступы. Согласно исследованиям, заболеваемость в популяции подагрой при уровне урикемии более 540 мкМ/л (9 мг%) составляет 4,9%, а при концентрации 415–535 мкМ/л (7–9 мг%) — всего 0,5%. Гиперурикемия поражает от 2 до 18% населения в разных популяциях, а подагра имеет в разных регионах частоту от 0,13 до почти 10% [9–11]. Подагра, как и некоторые другие заболевания обмена веществ, чаще встречается у представителей негроидной расы [12].

Профессор Е. С. Лондон — классик биохимии нуклеиновых кислот, вместе с Ф. Т. А. Левеном обо-



Рис. 2. Т. Сиденгам (1624–1689)

сновавший первую модель строения ДНК, предложивший сам этот термин, установивший наличие в ДНК дезоксирибозы. Безгранична широта его научных взглядов в области обмена веществ явилась причиной его живого интереса к подагре, которой он отвел солидную 28-ю главу в классическом руководстве для врачей и студентов «Обмен веществ в организме животных и человека» [10]. По мнению Е. С. Лондона, центральное место в патогенезе подагры занимает задержка в организме мочевой кислоты — гиперурикемия, что справедливо и с современных позиций.

Подагра — это хроническое заболевание, связанное с нарушением мочекислого (пуринового) обмена, повышенным содержанием в крови мочевой кислоты (гиперурикемия) и отложением в тканях уратов (кристаллов натриево-калиевых солей мочевой кислоты), протекающее с рецидивирующими приступами острого артрита, кристалл-индированными синовитами и образованием очагов гранулематозного воспаления — подагрических узлов (тофусов) [12].

Подагра характеризуется клиническим многообразием и системностью поражения, что дает серьезные основания отнести ее к генерализованной патологии. В Международной классификации болезней она причислена к кристаллическим артритам, что, безусловно, отражает один из редукционистских огрехов данного документа [12]. Во времена Е. С. Лондона в связи с системностью этого заболевания кроме термина «подагра» в узком смысле слова различали (в зависимости от локализации) — *otagra* (в плечевом суставе), *chiragra* (в руке), *gonagra* (в колене), *coxagra* или *osphygra* (в тазобедренном суставе), *rhachiagra* (в позвоноч-

нике), *odontagra* (в зубах), *rinagra* (в носу), *ischiaagra* (в седалищном нерве), *tenontagra* (в сухожилиях) и т. д. [10].

Подагра была известна еще древним египтянам и грекам, поэтому ее название происходит от греческих слов *pes*, *podos* («нога») и *agrios* («жестокий»). Описавший приступ подагры Гиппократ видел в ней «яд, выделяемый мозгом», что небезосновательно ввиду напряженного обмена пуринов в ЦНС [13]. Впервые выделил подагру из огромного числа заболеваний суставов 34 года тяжко страдавший ею Томас Сиденгам (T. Sydenham; 1624–1689) (рис. 2).

Вот его непревзойденное описание подагрического приступа (1735 г.): «Жертва ложится в постель в полном здравии. Около двух часов ночи она просыпается из-за острой боли в большом пальце ноги; более редкая — в пятке, локте или подъеме. Боль подобна боли при вывихе, и все же чувство такое, как будто на пораженные места льется холодная вода. Затем следуют озноб, дрожь и небольшой жар. Боль, сначала умеренная, становится более сильной. С ее усилением усиливаются озноб и дрожь. Через некоторое время все это достигает наибольшей высоты, распространяясь на кости и связки предплечья и плечи. То ощущается сильнейшее растяжение, разрывание связок, то это грызущая боль, то это давление и натяжение. Теперь чувствительность пораженной части настолько сильна и жива, что она не может переносить ни тяжесть одеяла, ни толчки от чьего-то хождения по комнате. Ночь проходит в пытке» [14].

Спустя 200 лет в описании подагры Т. Сиденгаму не уступил чех Ярослав Гашек в сатирическом романе «Похождения бравого солдата Швейка»: «Полковник Гербих, сидевший до сих пор спокойно и деловито за столом, вдруг сделал страшную гримасу, ибо его палец, который до сих пор вел себя спокойно и спокойно, из тихого агнца превратился в ревущего тигра, в электрический ток в шестьсот вольт, в палец, каждую косточку которого молот медленно дробит в щебень. Полковник Гербих лишь рукой махнул и заорал диким голосом, как орет человек, которого медленно поджаривают на вертеле».

Художники Средневековья не отставали от врачей и писателей, изображая весьма красочно и выразительно подагрические приступы (рис. 3).

В последние годы отмечается тенденция к увеличению заболеваемости подагрой, особенно в развитых странах. По нашему мнению, это обусловлено не только увеличением продолжительности жизни, улучшением питания и лучшей диагностикой подагры, но и прогрессивным ростом частоты некоторых эндокринно-обменных заболеваний, в частности сахарного диабета 2-го типа и коморбидного с ним аутоиммунного тироидита Хасимото (АИТ) [15]. Несмотря на то что подагра — древнейшая болезнь, при ее распознавании до сих пор достаточно высок процент диагностических ошибок.

Последние являются причиной назначения при подагре традиционных при всех артритах нестериоидных противовоспалительных средств (начиная с ацетилсалициловой кислоты), которые при этом вообще нежелательны и даже противопоказаны, так как подавляют выделение уратов почками.

Диагностические ошибки обусловлены отчасти тем, что клинические проявления подагры возможны и при нормальном уровне мочевой кислоты, но чаще тем, что подагра может протекать не только как первичная патология (обычно наследуемая), но и сопутствовать целому ряду заболеваний, сопровождающихся нарушением пуринового обмена (вторичная подагра). Так, еще Е. С. Лондон указывал, что подагра часто встречается в семьях, члены которых страдают различными видами брадитрофии или артритизма с ожирением, сахарным диабетом, экссудативными диатезом, дерматозами, бронхиальной астмой, камнями печени и почек [10]. Подагра поражает примерно каждого двадцатого больного с патологией суставов и лежит в основе 5–8% всех случаев мочекаменной болезни [9, 11, 12, 16]. Кстати, еще Парацельс указывал на связь между подагрой и мочекаменной болезнью. Здесь уместно привести юмористическую цитату из письма одного из гениев Средневековья Эразма Роттердамского — другому гению-современнику, Томасу Мору: «У тебя камни в почках, а у меня подагра: по-видимому, мы поженились на родных сестрах» [17].

В последние годы стали уделять пристальное внимание развитию вторичной подагры при длительном приеме натрийуретиков [11]. Вызывает гиперурикемию и современная цитостатическая терапия, при которой гибнут клетки, например лейкозные, а также хронический лимфолейкоз, когда массово погибают неполноценные лимфоциты (оставляя патогномоничные «тени Кляйна–Боткина–Гумпрехта») [18].

О КОМОРБИДНОСТИ АИТ

Нами было отмечено, что подавляющее число пациентов как мужского, так и женского пола (98–99%),

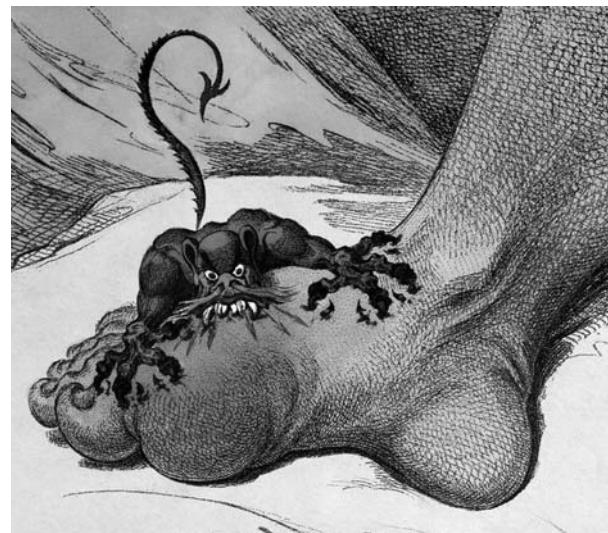


Рис. 3. Подагра. Худ. Дж. Гилрей
(James Gillray Charles Turner; 1774–1857)

обратившихся к нам по поводу АИТ с исходом в гипотиroz (гораздо чаще) или в хаситоксикоз (реже), имело комбинацию различных стигм, свидетельствующих о наличии у них системной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) марфANOидного фенотипа [19–22]. Это были: сравнительно высокий рост, длинные руки с элементами арахнодактилии, относительно короткие ноги, обилие врожденных кист различной локализации, деформации позвоночника (сколиозы) и грудной клетки, поперечное плоскостопие, гипермобильность суставов, гиперэластоз кожи, межпальцевые сращения, пролапс митрального клапана, ложные хорды левого желудочка сердца, деформации желчного пузыря («дискинезия желчевыводящих путей», правосторонний нефроптоз, варикоцеле, миопия с астигматизмом, неправильный прикус, положительные симптомы «большого пальца» Штейнберга и «запястья» Валькера–Мурдоха (рис. 4) [21]. В единичных случаях встречались пациенты с АИТ и явными признаками полного лабораторно подтвержденного синдрома Марфана.



a)



б)

Рис. 4. Скрининг-тесты для выявления ДСТ марфANOидного фенотипа. Положительные симптомы «большого пальца» Штейнберга (а) и «запястья» Валькера–Мурдоха (б). Наблюдения Ю. И. Строева



Рис. 5. Контрактура Дюпюитрена у пациентов с АИТ. Наблюдения Ю. И. Строева

Наши попытки выяснить патогенез сочетания АИТ с марфанидным фенотипом показали, что это обусловлено избыточным системным влиянием цитокинов семейства TGF- β , лептина и др., концентрации которых при марфанидном фенотипе хронически повышенны [15, 19, 21, 23]. Известно, что АИТ как полигенная аутоиммунная патология может сочетаться с аутоиммунными заболеваниями суставов, в частности с ревматоидным артритом. В клинике АИТ мы также нередко наблюдали пациентов с артритами и деформацией кистей не только за счет деформирующих артритов, но и в результате такой формы патологии, как контрактура Дюпюитрена, которая также характеризуется избыточным воздействием TGF- β [24–26] (рис. 5).

Мы полагаем, что лица с болезнью Марфана и марфанидным фенотипом следует считать группой риска по развитию АИТ с юных лет или даже с детства. Это подтверждается проведенными нами клинико-генетическими исследованиями таких больных и их ближайших родственников 1-й и 2-й степеней родства [22, 24].

АИТ, утвержденный лишь в 1938 г. в качестве новой нозологической единицы «болезнь Хасимото» и считавшийся во времена Е. С. Лондона редкостью, ныне стал самым распространенным эндокринным заболеванием, оставившим позади даже сахарный диабет. Это основная причина высокой частоты гипотироза во всем мире, в основном в нейододефицитных районах. Между тем еще Е. С. Лондон писал: «Очень часто указывают на тесную связь между подагрой и эндокринными железами... При диабете понижена способность выработки инсулина, а при подагре понижена способность выделять мочевую кислоту. Кроме эндогенной связи между подагрой и диабетом, несомненно, существует сходство в реакции на внешние воздействия. Так, чрезмерная нагрузка большим количеством пищи может повести одновременно и к подагрическому, и к диабетическому расстройству. Некоторые авторы считают, что подагра чаще наблюдается при

пониженной функции щитовидной железы (курсив наш. — Примеч. авт.) и потому встречается чаще у мужчин, чем у женщин, у которых она развивается обыкновенно в климактерическом периоде, одновременно с ослаблением функции щитовидной железы. В пользу этого говорит наблюдение Фальта, что при базедовой болезни выделение мочевой кислоты обычно понижено, если исключить эндокринные формы тучности...» [10].

Установлено, что большинству пациентов, страдающих АИТ с исходом в гипотироз, угрожает развитие метаболического синдрома (МС), и это выражается в формировании у них избыточной массы тела, дислипидемии, инсулинорезистентности, артериальной гипертензии и ряда других симптомов. Это становится причиной формирования серьезной сердечно-сосудистой патологии и угрожающих жизни осложнений. В настоящее время МС стал наблюдаться даже у детей и подростков. Есть данные о том, что марфанидный фенотип — предпосылка раннего формирования МС [15, 22, 25, 27–29]. По нашим данным, важнейшим фактором риска ювенильного МС служит гипotalамический синдром пубертатного периода (синдром Симпсона–Пейджа, или ожирение с розовыми стриями), который формируется, как правило, у детей и подростков с ДСТ марфаноподобного фенотипа [20–23, 25, 29, 30]. Главным же механизмом трансформации этого синдрома в МС при марфанидном фенотипе служат избыточное системное действие тех же цитокинов — TGF- β и лептина — и формируемый на этой почве ранний АИТ [21, 23]. Ныне к компонентам МС причисляют гипотироз и гиперурикемию [22, 25, 27, 31–35]. Еще Е. С. Лондон, сближая диабет, подагру и ожирение, указывал: «... если взять только случаи, которые основаны на передании, особенно на злоупотреблении мясом и алкоголем, то мы имеем этиологические моменты, одинаково способствующие развитию как подагры, так и тучности» [10]. Учитывая наши наблюдения и мнение Е. С. Лондона, мы изучили состояние пу-

Таблица 1

Распределение пациентов с АИТ по полу и возрасту

Пол	Моложе 20 лет	20–39 лет	40–59 лет	Старше 60 лет	Итого
Ж	12	60	73	53	198 (70,9%)
М	15	28	31	7	81 (29,0%)
Всего:	27 (9,6%)	88 (31,5%)	104 (37,3%)	60 (21,5%)	279 (100%)

ринового обмена у лиц с АИТ. Посвященных этой проблеме, хотя бы косвенно и частично, исследований в доступной литературе мы встретили крайне мало — лишь четыре [46–39].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы проанализировали содержание мочевой кислоты в крови (уровень урикемии) у 279 пациентов, страдающих впервые выявленным АИТ в возрасте от 6 до 89 лет (средний возраст — $44,9 \pm 1,0$). Женщин было 198, мужчин — 81. Распределение пациентов по полу и возрасту приведено в табл. 1.

Подавляющее большинство обследованных независимо от массы тела и степени ожирения имело различные комбинации стигм ДСТ марfanоподобного фенотипа. При этом у 2 мужчин из 279 пациентов был полный генетически подтвержденный синдром Марфана.

Всем пациентам наряду с общеклиническим обследованием было проведено ультрасонографическое исследование (УЗИ) щитовидной железы, определялись уровни тиротропина (ТТГ), свободных трийодтиронина (св. Т3), и тироксина (св. Т4), аутоантител (АТ) к тироглобулину (ТГ), АТ к тиропероксидазе (ТПО) и АТ к рецепторам ТТГ (рТТГ), у всех обследованных вычислялся индекс массы тела (ИМТ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У подавляющего большинства пациентов (94,6%) были клинические симптомы гипотироза различной степени. В общей группе средний уровень АТ к ТПО составил $80,7 \pm 28,2$ Ед/мл, АТ

к ТГ — $126,18 \pm 43,3$ Ед/мл. У 15 человек (5,4%) выявлен разной степени хаситоксикоз со средним уровнем АТ к рТТГ: $3,39 \pm 2,4$ МЕ/л. Значительная часть пациентов, особенно зрелого и пожилого возраста, жаловалась на различные боли (от легкой ломоты до сильных) как в крупных, так и в мелких суставах, а также на изменение их конфигурации, особенно суставов пальцев кистей и стоп, и на различные нарушения их функции, чаще — скованность (рис. 6).

По этому поводу больные обычно использовали доступные нестероидные противовоспалительные препараты («Диклофенак», «Вольтарен», «Ибупрофен», аспирин, парацетамол и др.) с переменным эффектом. Явные внешние признаки острого воспаления суставов при нашем первичном осмотре наблюдались лишь в единичных случаях (рис. 7).

Средний уровень мочевой кислоты в общей группе 279 обследованных составил $350,38 \pm 11,83$ мкМ/л. До лечения гипотироза гормонами щитовидной железы («Эутирокс» или «Левотироксин Берлин-Хеми», а хаситоксикоза — тиростатиками («Тирозол» или «Пропицил») средние уровни мочевой кислоты у мужчин и женщин практически не различались. Так, у мужчин уровень урикемии составлял $345,94 \pm 12,78$ мкМ/л, а у женщин — $348,15 \pm 12,02$ мкМ/л ($p > 0,1$).

Однако гиперурикемия у женщин (выше 360 мкМ/л) с максимальным уровнем мочевой кислоты в 822,0 мкМ/л наблюдалась у 31 из 203 пациенток (15,27%). У гиперурикемических пациенток этот показатель составил в среднем $428,84 \pm 15,8$ мкМ/л. Гиперурикемия у мужчин (выше 420 мкМ/л) с максимальным уровнем 1129,0 мкМ/л выявлена у 22 из 83 пациентов (26,5%). Уровень мочевой кислоты в этой подгруппе был явно выше и составил в среднем $527,04 \pm 33,56$ мкМ/л ($p < 0,01$). Следовательно, гиперурикемия при АИТ наблюдалась у мужчин, для



Рис. 6. Деформация суставов кисти (с их умеренной болезненностью) у пациентки с АИТ (собственное наблюдение)



Рис. 7. Деформация суставов кисти (с их гиперемией и выраженной болезненностью) у пациентки с АИТ и гиперурикемией (собственное наблюдение)

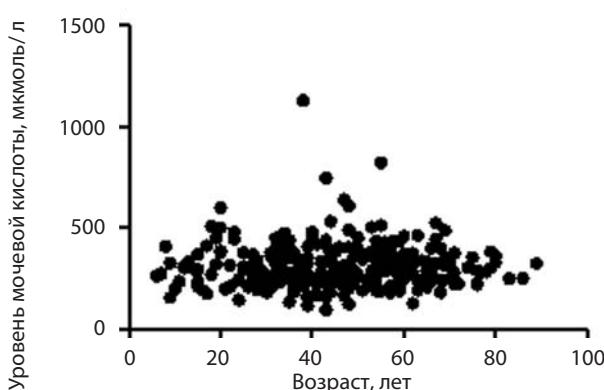


Рис. 8. Уровень мочевой кислоты в общей группе лиц с АИТ в зависимости от их возраста. Положительная корреляция: $r = 0,036122$ ($n = 279$; $\alpha = 0,05$)

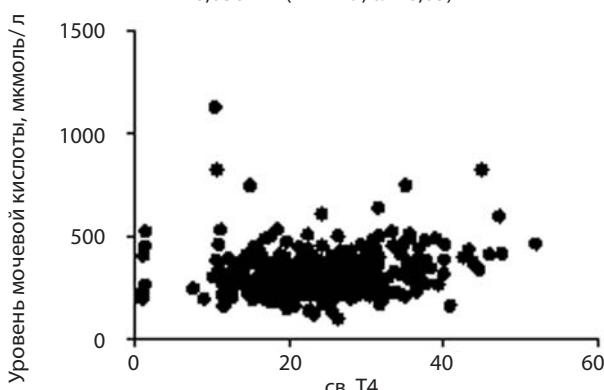


Рис. 10. Распределение концентрации мочевой кислоты в зависимости от уровня св. Т4. Корреляция положительная: $r = 0,04459$ ($n = 104$; $\alpha = 0,05$)

которых сам АИТ менее типичен, чем для женщин, в 1,7 раза чаще, чем у женщин, что соответствует устоявшимся представлениям о половых различиях частоты и уровня гиперурикемии у населения. Самые низкие показатели мочевой кислоты имели 8 лиц до 19 лет (в среднем $297,29 \pm 31,95$ мкМ/л); кстати, практически не предъявлявших жалоб на артриты. При анализе уровня мочевой кислоты в зависимости от возраста обследованных пациентов с помощью определения коэффициента ранговой корреляции была выявлена положительная корреляция с возрастом (рис. 8).

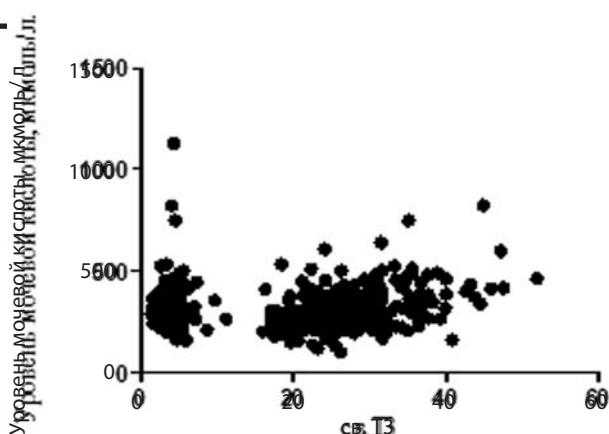


Рис. 9. Распределение концентрации мочевой кислоты в зависимости от уровня св. Т3. Корреляция отрицательная: $r = -0,06901$ ($n = 91$; $\alpha = 0,05$)

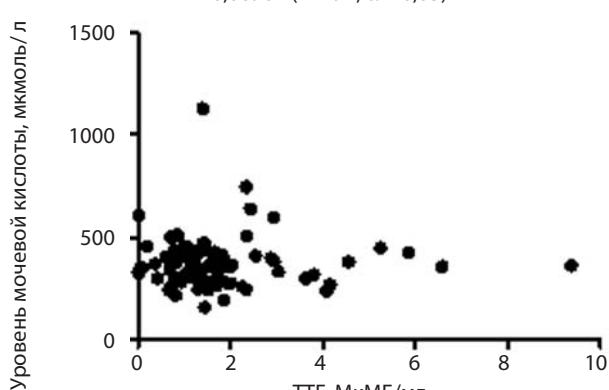


Рис. 11. Распределение уровня мочевой кислоты в зависимости от уровня ТТГ у женщин с АИТ. Корреляция положительная: $r = 0,002984$ ($n = 198$; $\alpha = 0,05$)

Определение в общей группе обследованных ранговой корреляции концентрации в крови мочевой кислоты с уровнем тироидных гормонов выявило отрицательную связь со св. Т3 и положительную — со св. Т4 (рис. 9, 10).

Что касается концентрации мочевой кислоты и уровня ТТГ, то в общей группе пациентов с АИТ между ними как у мужчин, так и у женщин обнаружилась положительная связь (рис. 11, 12).

В общей группе обследованных пациентов не было обнаружено четкой зависимости уровня мочевой кислоты от ИМТ (рис. 13).

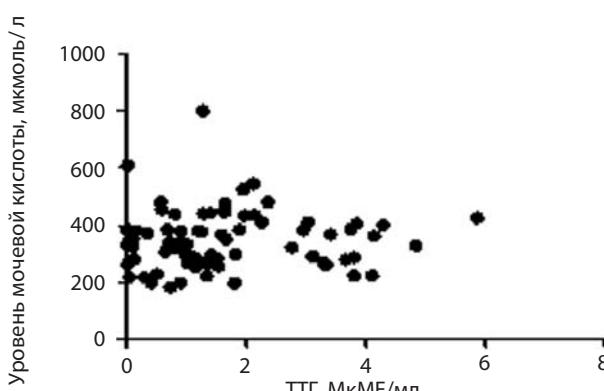


Рис. 12. Распределение уровня мочевой кислоты в зависимости от уровня ТТГ у мужчин с АИТ. Корреляция положительная: $r = 0,002984$ ($n = 288$; $\alpha = 0,05$)

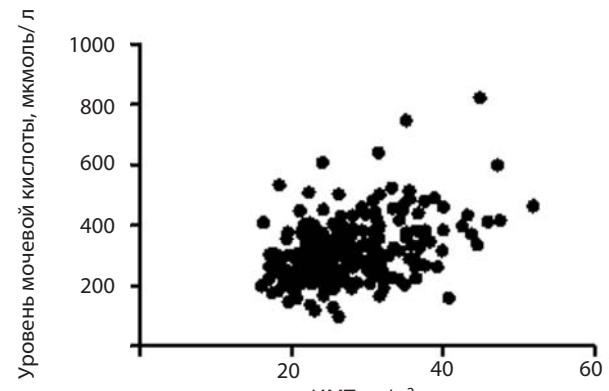


Рис. 13. Распределение уровня мочевой кислоты в зависимости от ИМТ в общей группе пациентов с АИТ. Отрицательная корреляция: $r = -0,00201$ ($n = 279$; $\alpha = 0,05$)

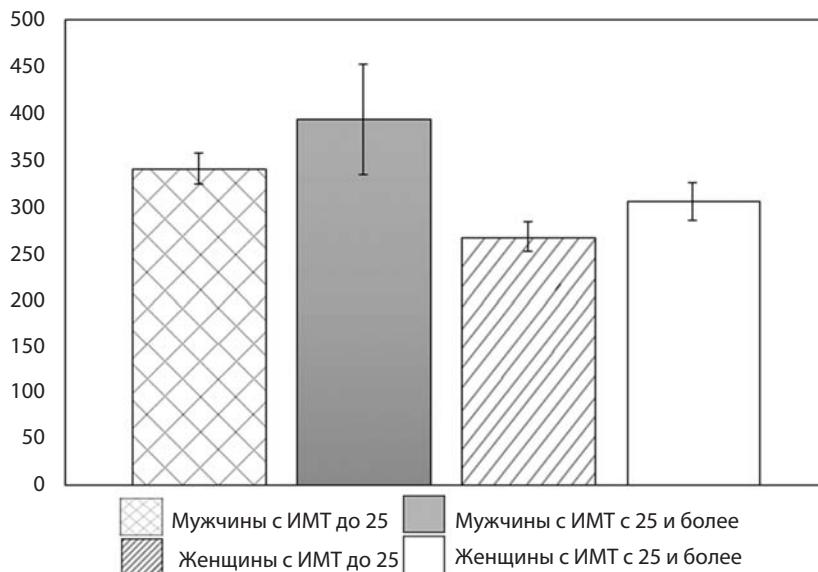


Рис. 14. Взаимосвязь уровня урикемии и ИМТ у мужчин и женщин с АИТ

Однако зависимость уровня мочевой кислоты от ИМТ более четко проявилась в зависимости от пола обследованных, особенно — в группе женщин ($p < 0,01$) (рис. 14).

Анализ ИМТ в зависимости от уровня мочевой кислоты у мужчин и женщин по отдельности выявил определенную взаимосвязь. Общепринято, что показатели нормы уровня мочевой кислоты в крови должны составлять не более 420 мкМ/л крови для мужчин и не более 360 мкМ/л у женщин. В табл. 2 приведены данные об уровне ТТГ, св. Т3, св. Т4 и ИМТ у женщин с нормальным уровнем мочевой

кислоты и гиперурикемией, из которых следует, что у них имелась прямая зависимость уровня мочевой кислоты от ИМТ. В то же время урикемия у женщин не зависела от уровней тироидных гормонов (св. Т3 и св. Т4).

Такая же закономерность сохранялась и в группе обследованных мужчин (табл. 3).

В табл. 4 приведена динамика уровня мочевой кислоты в процессе лечения пациентов «Левотироксином» и «Аллопуринолом» (по показаниям) в дозе от 0,1 до 0,9 мг в сутки. Среднее время наблюдения и лечения АИТ у мужчин и женщин было

Таблица 2

Значения отдельных показателей у женщин с АИТ и урикемией различной степени

Показатель	Значение показателей		
	мочевая кислота < 360 мкМ/л	мочевая кислота > 360 мкМ/л	p
Мочевая кислота, мкМ/л	$257,49 \pm 4,43$	$428,84 \pm 15,80$	<0,01
ИМТ, кг/м ²	$26,14 \pm 0,52$	$31,96 \pm 1,57$	<0,01
ТТГ, мкМе/мл	$2,14 \pm 0,17$	$1,90 \pm 0,21$	>0,1
св. Т3, пМ/л	$4,02 \pm 0,21$	$4,02 \pm 0,39$	>0,1
св. Т4, пМ/л	$14,39 \pm 0,77$	$14,48 \pm 0,81$	>0,1

Таблица 3

Значения отдельных показателей у мужчин с АИТ и урикемией различной степени

Показатель	Значение показателей		
	мочевая кислота < 420 мкМ/л	мочевая кислота > 420 мкМ/л	p
Мочевая кислота, мкМ/л	$326,98 \pm 7,91$	$527,04 \pm 33,56$	<0,001
ИМТ, кг/м ²	$26,71 \pm 0,81$	$32,37 \pm 1,63$	<0,001
ТТГ, мкМе/мл	$3,09 \pm 1,05$	$2,97 \pm 0,91$	>0,1
св. Т3, пМ/л	$5,47 \pm 0,53$	$4,73 \pm 0,33$	>0,1
св. Т4, пМ/л	$14,58 \pm 0,65$	$14,51 \pm 2,64$	>0,1

Таблица 4

ИМТ и уровень мочевой кислоты у пациентов с АИТ до и после лечения тироидными гормонами и аллопуринолом

Показатель		До лечения	После лечения	p
Мужчины	ИМТ, кг/м ²	29,19 ± 1,73	25,46 ± 2,01	>0,1
	Мочевая кислота, мкМ/л	497,85 ± 70,71	364,04 ± 12,26	>0,1
Женщины	ИМТ, кг/м ²	28,64 ± 2,14	27,39 ± 3,51	>0,1
	Мочевая кислота, мкМ/л	363,67 ± 21,15	290,21 ± 18,78	>0,1

практически одинаковым и составило для мужчин $1,07 \pm 0,20$, а для женщин — $1,08 \pm 0,03$ года. Во время лечения показатели АТ к ТГ и АТ к ТПО не демонстрировали никакой зависимости от лечебной дозы тироидных гормонов, даже по достижении эутирооза, и могли значительно изменяться, т. е. не соответствовали клиническим симптомам АИТ, определяемым в основном гипотирозом. Отчетливое снижение обнаружили лишь АТ к р-ТГ у лиц с хаситоксикозом по мере его устранения с помощью тиростатиков. Однако при этом была получена определенная положительная динамика в показателях ИМТ и мочевой кислоты.

В результате лечения у большинства пациентов жалобы на артриты уменьшались или вообще исчезали.

ОБСУЖДЕНИЕ

Е. С. Лондон в книге «Обмен веществ» дал такое определение подагры: «Подагрой называется нарушение обмена веществ, характеризующееся: 1) накоплением мочевой кислоты и мочекислых солей в крови и главным образом в мезенхимальных тканях, хрящах, коже и слизистых сумках, реже — в паренхиматозных органах и 2) типичными припадками преимущественно в области малых суставов». Следовательно, он отметил, что подагра есть одно из многочисленных системных заболеваний соединительной ткани [10].

Встречаемость подагры, АИТ и ДСТ марфанидного фенотипа в общей популяции весьма близка. Разве не могли пациенты всех времен и народов страдать одновременно двумя-тремя и более болезнями, которые тесно связаны с исходным субстратом — мезенхимой — и проявляются в зависимости от выраженности или, по-другому, от степени тяжести страдания субъективно и объективно по-разному? То есть, если АИТ возникает преимущественно у лиц с ДСТ марфанидного фенотипа, а при этом часто наблюдается гиперурикемия с поражением производных мезенхимы, то не представляют ли собой подагра и АИТ проявления единой мезенхимальной патологии, но на фоне разной реактивности?

Известно, что у подавляющего большинства лиц с марфанидном фенотипом наблюдается поперечное плоскостопие, которое является мно-

гокомпонентной деформацией переднего отдела стопы. Важнейшими элементами деформации наряду с поперечной распластанностью выступают дислокация сесамовидных костей I плюснефалангового сустава и избыточная пронационная ротация I плюсневой кости. Следствием поперечного плоскостопия являются в абсолютном большинстве случаев вальгусное отклонение большого пальца, варусное — V пальца, молоткообразная деформация средних пальцев стопы [40]. В обывательской среде такое явление называют растущими косточками и они доставляют своим владельцам массу не только косметических, но и соматических неприятностей: боли из-за травматизации пальца обувью, натоптыши, мозоли, потертости, бурсит и другая патология, особенно, при наличии сахарного диабета. Кстати, как указывалось выше, излюбленной локализацией подагрического артрита является как раз 1-й предплюснофаланговый сустав большого пальца стопы. Возможно, поперечное плоскостопие у лиц с ДСТ служит причинным фактором поражения подагрой преимущественно первого плюснефалангового сустава?

К тому же лицам с высокой умственной работоспособностью свойственны как гиперурикемия, так и системное поражение соединительной ткани типа синдрома Марфана [4, 4, 6, 8]. И не являются ли одними из факторов развития гиперурикемии и подагры те же самые биорегуляторы, которые при избытке вызывают аномалию соединительной ткани, — TGF-β1 и 2, лептин и другие? Следует учитывать и способность мочевой кислоты воздействовать на иммунитет. Она служит одним из классических лигандов Toll-подобных рецепторов, стимулируя врожденный иммунитет и содействуя за счет воспаления и дезинтеграции тканей при подагре неспециальному усилиению иммунного ответа на те антигены, к которым иммунная система в норме толерантна («гипотеза опасности», П. Матцингер) [41]. Аналог мочевой кислоты — уреид мезоксалевой кислоты аллоксан может провоцировать аутоиммунный сахарный диабет [18, 42]. Сама мочевая кислота, как было показано, способствует отягощению аутоиммунных поражений при ревматоидном артрите [42], причем ее уровень отражает активность этого заболевания [43]. Она ускоряет развитие экспериментального аутоиммунного гепатита у мышей [44]. Наконец, недавно опубликова-

ны данные о стимуляции клеточных и гуморальных механизмов аллоиммунитета мочевой кислотой *in vitro* [45].

Как полагают Д. Бутнару и И. Шенфельд, мочевую кислоту можно расценивать в ряду других адьювантов как адьювантоподобное вещество, способное хронически стимулировать иммунную систему, повышая риск аутоиммунных заболеваний и лимфом [46]. Кстати, частота последних возрастает и при АИТ [18].

Полученные нами данные могут свидетельствовать в пользу двусторонней связи между развитием аутоиммунного поражения щитовидной железы и гиперурикемии.

У всех пациентов любого возраста, страдающих АИТ, необходимо исследовать содержание мочевой кислоты, чтобы своевременным лечением предупредить развитие подагры и мочекаменной болезни.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Nakamura T. Historical review of gout and hyperuricemia investigations. Nippon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine. 2008; 66 (4): 624–35.
2. Orowan E. The origin man. Nature. 1955; 9: 1–20.
3. Плясов И. В., Тимофеев А. В., Чурилов Л. П., Кочорова Л. В., Хромов-Борисов Н. Н., Петрова Н. Н. Существует ли гиперурикемический (подагрический) фактор стимуляции умственной активности человека? Медицина XXI век. 2007; 8 (9): 67–71. [Plyasov I. V., Timofeev A. V., Churilov L. P., Kochorova L. V., Khromov-Borisov N. N., Petrova N. N. If there exists any hyperuricaemic (gout-related) factor of mental activity stimulation in humans? Meditsina XXI vek. 2007; 8 (9): 67–71. (In Russian)]
4. Чурилов Л. П. Обмен веществ, интеллект и лидерские качества. Мир медицины. 2001; 1–2: 50–1. [Churilov L. P. Metabolism, intellect and leader's abilities. Mir meditsiny. 2001; 1–2: 50–1. (In Russian)]
5. Comby J. L'urice chez le enfant. Arch. de med. des enfants. 1901; 14 (1): 1–20.
6. Звонкий В. Гении и подагра. Доступен по: http://www.factruz.ru/depend_his_4/geniuses (дата обращения 01.12.2018). [Zvonkiy V. Geniuses and gout. Available at: http://www.factruz.ru/depend_his_4/geniuses (accessed 01.12.2018). (In Russian)]
7. Маслов М. С. Учение о конституциях и аномалиях конституции в детском возрасте. Л.: Практическая медицина; 1925. 238. [Maslov M. S. Doctrine of Somatotype and its Anomalies in Childhood. Leningrad: Prakticheskaya meditsina; 1925. 238. (In Russian)]
8. Эфроимсон В. П. К биохимической генетике интеллекта. Природа. 1976; 9: 62–73. [Efroimson V. P. On the biochemical genetics of intellect. Priroda. 1976; 9: 62–73. (In Russian)]
9. Андриевская Т. Г. Подагра. Иркутск: Форвард; 2010. 32. [Andrievskaya T. G. Gout. Irkutsk: Forvard; 2010. 32. (In Russian)]
10. Лондон Е. С., Ловцкий Я. А. Обмен веществ в организме животных и человека. М.; Л.: Биомедгиз; 1938. 772. [London E. S., Lovtskiy Ya. A. Metabolism in human and animal organism. Moscow; Leningrad: Biomedgiz; 1938. 772. (In Russian)]
11. Мазуров В. И., Петрова М. С., Беляева И. Б. Подагра. СПб.: Феникс; 2009. 128. [Mazurov V. I., Petrova M. S., Belyaeva I. B. Gout. Saint Petersburg: Feniks; 2009. 128. (In Russian)]
12. Максудова А. Подагра. М.: МЕДпресс-информ; 2017. 112. [Maksudova A. Gout. Moscow: MEDpress-inform; 2017. 112. (In Russian)]
13. Гиппократ. Сочинения. Карпов В. П., ред. и примеч. Пер. с греч. Руднев В. И. М.: Биомедгиз; 1936. 736. [Hippocrates. Compositions. Kararov V. P., ed. and notes. Translation from Greek Rudnev V. I. Moscow: Biomedgiz; 1936. 736. (In Russian)]
14. Sydenham T. Tractatus De Podagra Et Hydrope [Treatise on Gout and Dropsy]. Londini: Gualteri Kettliby. 1683. 201.
15. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Аутоиммунный тироидит Хасимото, его последствия и коморбидность. В кн.: Руководство по аутоиммунным заболеваниям для врачей общей практики. Шенфельд И., Мерони П. Л., Чурилов Л. П., ред. Пер. с англ. Чурилов Л. П. СПб.: Медкнига-ЭЛБИ; 2017: 298–325. [Stroev Yu. I., Churilov L. P. Hashimoto's autoimmune thyroiditis. Its consequences and comorbidity. In: Guide for physicians. Shoenfeld Y., Meroni P. L., Churilov L. P., eds. Translated from English by Churilov L. P. Saint Petersburg: Medkniga-ELBI; 2017: 298–325. (In Russian)]
16. Eleftheriadis T., Pissas G., Sounidakis M., Antoniadi G., Antoniades N., Liakopoulos V., Stefanidis I. Uric acid increases cellular and humoral alloimmunity in primary human peripheral blood mononuclear cells. Nephrology (Carlton). 2018; 23 (7): 610–5.
17. Крякунов К. Н. Диагностика и лечение подагры. Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 1993; 2: 21–8. [Kryakunov K. N. Gout diagnosis and treatment. Sankt-Peterburgskiye vrachebnye vedomosti. 1993; 2: 21–8. (In Russian)]
18. Заичик А. Ш., Чурилов Л. П. Патологическая физиология. Т. 2. Патохимия (эндокринно-метаболические нарушения). 3-е изд., испр. и доп. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2007. 768. [Zaichik A. Sh., Churilov L. P. Pathologic Physiology. Vol. 2. Pathochemistry. Endocrine and Metabolic Disorders. 3^d ed., corr. and suppl. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2007. 768. (In Russian)]
19. Муджикова О. М., Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Соединительная ткань, соматотип и щитовидная железа. Вестн. Санкт-Петербургск. унив. Серия 11: Медицина. 2009; 2: 3–25. [Mudzhikova O. M., Stroev Yu. I., Churilov L. P. Connective tissue, somatotype and thyroid gland. Vestn. Sankt-Peterburgsk. univ. Seriya 11: Meditsina. 2009; 2: 3–25. (In Russian)]
20. Строев Ю. И., Чурилов Л. П. Эндокринология подростков. Заичик А. Ш., ред. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2004. 384. [Stroev Yu. I., Churilov L. P. Adolescent Endocrinology. Zaichik A. S., ed. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2004. 384. (In Russian)]
21. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., ред. Системная патология соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: ЭЛБИ-СПб; 2014. 368. [Stroev Yu. I., Churilov L. P., eds. Systemic Pathology of Connective Tissue. Guide for Physicians. Saint Petersburg: ELBI-SPb; 2014. 368. (In Russian)]
22. Строев Ю. И., Чурилов Л. П., Кононова Ю. А., Муджикова О. М., Садов С. А., Сердюк И. Ю., Агапов М. М. Клиническая патофизиология ювенильного метаболического синдрома: роль юношеского диспептизита, дисплазии соединительной ткани и аутоиммунного тироидита. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011; 3: 3–14. [Stroev Yu. I., Churilov L. P., Kononova Yu. A., Mudzhikova O. M., Sadov S. A., Serdyuk I. Yu., Agapov M. M. Clinical pathophysiology of the adolescent

- metabolic syndrome: roles of juvenile dyspituitarism, connective tissue dysplasia and autoimmune thyroiditis. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2011; 3: 3–14. (In Russian)]
23. Писарева С. В., Стroeв Ю. И., Чурилов Л. П. Лептин — иммунонеироэндокринный регулятор обмена веществ. В сб.: Актуальные проблемы диагностики, лечения и профилактики заболеваний. Труды Мариинской больницы. 2004; 3: 112–20. [Pisareva S. V., Stroe Yu. I., Churilov L. P. Leptin as immunoneuroendocrine regulator of metabolism. In: Current problems of diagnosis, treatment and prevention of diseases. Trudy Mariinskoy bol'nitsy. 2004; 3: 112–20. (In Russian)]
24. Стroeв Ю. И., Садов С. А., Стецюк О. В., Утехин В. И., Чурилов Л. П. Контрактура Дюпюитрена как ранний признак коморбидного сахарного диабета 2-го типа у лиц с аутоиммунным тироидитом Хасимото (к 240-летию со дня рождения Гийома Дюпюитрена). В сб.: Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. Труды XII Всерос. научн.-практ. конф. с междунар. участием, Санкт-Петербург, 23–24 ноября 2017. Т. 12. Ч. 2. СПБ.; 2017:662–8. [Stroe Yu. I., Sadov S. A., Stetsyuk O. V., Utekhin V. J., Churilov L. P. Dupuytren's contracture as an early sign of type II sugar diabetes in persons with Hashimoto's autoimmune thyroiditis (on 240th anniversary of Guillaume Dupuytren. In: *Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potentsiala: problemy i puti ikh resheniya. Trudy XII Vseros. nauchn.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem, Sankt-Peterburg, 23–24 noyabrya 2017* (Health is the basis of human potential: problems and ways to solve them. Proceedings of the XII all-Russia. scientific.-prakt. conf. with international. participation, St. Petersburg, 23–24 November 2017). T. 12. Ch. 2. Saint Petersburg; 2017: 662–8. (In Russian)]
25. Стroeв Ю. И., Чурилов Л. П., Кононова Ю. А., Садов С. А. Аутоиммунный тироидит Хасимото как фактор риска метаболического синдрома. В сб.: Метаболический синдром: междисциплинарные проблемы: материалы II научно-практического конгресса, 17–18 мая 2012 г. Мед. акад. ж. ЦЗО РАМН (специальный выпуск). 2012: 44–7. [Stroe Yu. I., Churilov L. P., Kononova Yu. A., Sadov S. A. Autoimmune Hashimoto's thyroiditis as a risk factor for metabolic syndrome. In: *Metabolicheskiy sindrom: mezdistsiplinarnye problemy: materialy II nauchno-prakticheskogo kongressa, 17–18 maya 2012 g.* (Metabolic syndrome: interdisciplinary problems: Proceedings of the II Scientific and Practical Congress, May 17–18). 2012. NWD RAMS Med. Acad. J. (Special issue). 2012: 44–7. (In Russian)]
26. Цой М. В. Конtrakтура Дюпюитрена как возможный маркер аутоиммунного тироидита в сочетании с метаболическим синдромом. Фунд. наука и клин. мед. 2008; 11: 314–6. [Tsoy M. V. Dupuytren's contracture as a possible marker of autoimmune thyroiditis in combination with metabolic syndrome. Fund. nauka i klin. med. 2008; 11: 314–6. (In Russian)]
27. Стroeв Ю. И., Цой М. В., Чурилов Л. П., Шишкин А. Н. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. 2. Патогенез. Вестн. Санкт-Петербургск.унив. Серия 11: Медицина. 2007; 4: 3–13. [Stroe Yu. I., Tsoy M. V., Churilov L. P., Shishkin A. N. Classical and current concepts of metabolic syndrome. P. II. Pathogenesis. Vestn. Sankt-Peterburgsk. univ. Seriya 11: Meditsina. 2007; 4: 3–13. (In Russian)]
28. Шишкин А. Н., Лукина Е. В. Метаболический синдром и тиреоидная дисфункция. Профил. и клин. мед. 2010; 3–4 (36–37): 174–82. [Shishkin A. N., Lukina E. V. Metabolic syndrome and thyroid dysfunction. Profil. i klin. med. 2010; 3–4 (36–37): 174–82. (In Russian)]
29. Шишкин А. Н., Стroeв Ю. И., Левитина Е. В., Лукина Е. В., Кононова Ю. А., Чурилов Л. П. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Ч. III. Лечение и профилактика. Вестн. Санкт-Петербургск.унив. Серия 11: Медицина. 2009; 3: 24–37. [Shishkin A. N., Stroe Yu. I., Levitina E. V., Lukina E. V., Kononova Yu. A., Churilov L. P. Classical and modern concepts of metabolic syndrome. P. III. Treatment and prevention. Vestn. Sankt-Peterburgsk. univ. Seriya 11: Meditsina. 2009; 3: 24–37. (In Russian)]
30. Стroeв Ю. И., Чурилов Л. П., Бельгов А. Ю. О возможности трансформации гипоталамического синдрома пубертатного периода в метаболический кардиоваскулярный X-синдром. Бюллетень НИИ кардиологии имени В. А. Алмазова. 2004; 2 (1): 229. [Stroe Yu. I., Churilov L. P., Bel'gov A. Yu. On the possibility of transformation of the hypothalamic syndrome of the pubertal period into metabolic cardiovascular X-syndrome. Byulleten' NII kardiologii imeni V. A. Almazova. 2004; 2 (1): 229. (In Russian)]
31. Волкова А. Р., Красильникова Е. И., Беркович О. А., Беляева О. Д., Дора С. В., Дорофеев В. В., Иванов В. И., Бондаренко В. Л., Катышева Н. С., Шляхто Е. В. Функциональное состояние щитовидной железы у больных метаболическим сердечно-сосудистым синдромом. Артериальная гипертензия. 2010; 5: 469–73. [Volkova A. R., Krasil'nikova E. I., Berkovich O. A., Belyaeva O. D., Dora S. V., Dorofeyev V. V., Ivanov V. I., Bondarenko V. L., Katysheva N. S., Shlyakhto E. V. Functional status of thyroid gland in patients with metabolic cardiovascular syndrome. Arterial'naya gipertensiya. 2010; 5: 469–73. (In Russian)]
32. Демидова Т. Ю., Галиева О. Р. Роль гипофункции щитовидной железы в развитии метаболического синдрома. Терапевтический архив. 2009; 4: 69–72. [Demidova T. Yu., Galieva O. R. Role of thyroid hypofunction in development of metabolic syndrome. Terapevticheskiy arkhiv. 2009; 4: 69–72. (In Russian)]
33. Трошина Е. А., Александрова Г. Ф., Абдулхабирова Ф. М., Мазурин Н. В. Синдром гипотиреоза в практике интерниста: Метод. пособие. Мельниченко Г. А., ред. М.; 2003. 50. [Troshina E. A., Aleksandrova G. F., Abdulkhabirova F. M., Mazurina N. V. Syndrome hypothyroidism in the practice of the internist: Methodological Guide. Mel'nichenko G. A., ed. Moscow; 2003. 50. (In Russian)]
34. Трошина Е. А., Юкина М. Ю. Синдром гипотиреоза. Клиницист. 2008; 1: 45–50. [Troshina E. A., Yukina M. Yu. The syndrome of hypothyroidism. Klinitsist. 2008; 1: 45–50.
35. Велданова М. В., ред. Уроки тиреоидологии. Петрозаводск: ИнтелТек; 2005. 542. [Veldanova M. V., ed. Lessons of thyroidology. Petrozavodsk: IntelTek; 2005. 542. (In Russian)]
36. Çakar M., Metin S., Balta Ş., Öztürk C., Demirkol S., Çakmak T., İnal S., Çelik T., İyisoy A., Ünlü M., Şen A. Military jet pilots have higher p-wave dispersions compared to the transport aircraft aircrew. Int. J. Occup. Med. Environ. Health. 2016; 29 (4): 563–72. DOI: 10.13075/ijomeh.1896.00556
37. Hama Y., Mineshita M., Kondo T., Yasuda H., Arai S., Warabi H. Pseudogout attack associated with chronic thyroiditis and Sjögren's syndrome. Intern. Med. 1999; 38 (1): 59–62.
38. Sato A., Shirota T., Shinoda T., Komiya I., Aizawa T., Takemura Y., Yamada T. Hyperuricemia in patients with hyperthyroidism due to Graves' disease. Metabolism. 1995; 44 (2): 207–11.

39. Shibutani Y, Ueo T, Yamamoto T, Takahashi S, Moriwaki Y, Higashino K. A case of classical xanthinuria (type 1) with diabetes mellitus and Hashimoto's thyroiditis. Clin. Chim. Acta. 1999; 285 (1–2): 183–9.
40. Михнович Е. Р., Волотовский А. И. Статические деформации стоп: Метод. рекомендации. Минск: БГМУ; 2003. 29. [Mikhnovich E. R., Volotovskiy A. I. Static Feet Deformations: Guide. Minsk: BGMU Publ.; 2003. 29. (In Russian)]
41. Ghaemi-Oskouie F, Shi Y. The role of uric acid as an endogenous danger signal in immunity and inflammation. Curr. Rheumatol. Rep. 2011; 13 (2): 160–6.
42. Turner R. A., Pisko E. J., Agudelo C. A., Counts G. B., Foster S. L. Uric acid effects on in vitro models of rheumatoid inflammatory and autoimmune processes. Ann. Rheum. Dis. 1983; 7 (42): 338–42.
43. 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; 438: 29–34.
44. Duhalde-Vega M., Retegui L. A. Uric acid and HMGB1 are involved in the induction of autoantibodies elicited in mice infected with mouse hepatitis virus. Autoimmunity. 2011; 44 (8): 631–40.
45. Eleftheriadis T., Pissas G., Sounidakis M., Antoniadi G., Antoniadis N., Liakopoulos V., Stefanidis I. Uric acid increases cellular and humoral alloimmunity in primary human peripheral blood mononuclear cells. Nephrology (Carlton). 2018; 23 (7): 610–5.
46. Butnaru D., Shoenfeld Y. Adjuvants and lymphoma risk as part of the ASIA spectrum. Immunol. Res. 2015; 61 (1–2): 79–89.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Работа поддержана грантом Правительства РФ (договор № 14.W03.31.0009 от 13.02.2017 г.) о выделении гранта для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых. Авторы внесли в работу равный вклад и заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гончарова Екатерина Сергеевна — студентка, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(981)8592918, e-mail: goncharova.katrin2016@yandex.ru

Пестун Евгения Михайловна — студентка, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(981)8592918, e-mail: evgeniyap1995@gmail.com

Пояркова Анастасия Игоревна — студентка Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(981)8592918, e-mail: anastasiapoyarkova@gmail.com

Строев Юрий Иванович — канд. мед. наук, доцент, профессор кафедры патологии, медицинский факультет, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Чурилов Леонид Павлович — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, ведущий научный сотрудник Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, конт. тел.: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Автор, ответственный за переписку
Чурилов Леонид Павлович
e-mail: elpach@mail.ru

ACKNOWLEDGMENT

The work is supported by grant from the Government of the Russian Federation (contract N 14.W03.31.0009 of 13.02.2017) on granting for state support of scientific research conducted under the supervision of leading scientists. Authors contributed equally into this work and report no conflict of interest.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Goncharova Ekaterina S. — student, Saint Petersburg State University, Medical Faculty, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(981)8592918, e-mail: goncharova.katrin2016@yandex.ru

Pestun Evgenia M. — student, Saint Petersburg State University, Medical Faculty, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(981)8592918, e-mail: evgeniyap1995@gmail.com

Poyarkova Anastasia I. — student, Saint Petersburg State University, Medical Faculty, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(981)8592918, e-mail: anastasipoyarkova@gmail.com

Stroev Yuriy I. — M. D., Ph. D. (Medicine), Assoc. Prof., Professor of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: svetlanastroeva@mail.ru

Churilov Leonid P. — M. D., Ph. D. (Medicine), Assoc. Prof., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, Deputy-Chief of the Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, bld. 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, leading research scientist at the Saint Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, bld. 2–4, Ligovskiy av., Saint Petersburg, Russia, 191036, cont. phone: +7(812)3260326(*5215), e-mail: elpach@mail.ru

Corresponding author
Churilov Leonid P.
e-mail: elpach@mail.ru