

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИНДЕКСА КОМОРБИДНОСТИ CHARLSON С КЛИНИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ ТЕЧЕНИЯ ПОДАГРЫ

Ключевые слова: подагра, гиперурикемия, коморбидные заболевания, индекс коморбидности Charlson, аллопуринол.

Подагра в настоящее время рассматривается как системное метаболическое заболевание, ассоциированное с широким спектром коморбидных состояний, которые не только определяют качество жизни пациентов, но и значительно ограничивают ее продолжительность.

Цель исследования – вычисление индекса коморбидности Charlson у пациентов с подагрой и оценка его связи с некоторыми особенностями течения заболевания.

Материалы и методы. В сплошное неконтролируемое одномоментное исследование включено 150 больных подагрой (из них 137 мужчин (91,3%) из числа амбулаторных пациентов. Рассчитывался индекс коморбидности Charlson по методике, предложенной М.Е. Charlson. Выделены две группы пациентов: с высокой (индекс коморбидности – более 5 баллов) и умеренной коморбидностью (5 баллов и менее).

Результаты. Среди наиболее часто встречающихся коморбидных состояний отмечались артериальная гипертензия (73,3%), дислипидемия (63,3%), ожирение (49,3%), неалкогольная жировая болезнь печени (34,0%), хроническая болезнь почек 3-й стадии и выше (22,7%), ишемическая болезнь сердца (21,3%), сахарный диабет 2-го типа (16,7%). Медиана индекса Charlson у пациентов с подагрой составила 4 балла. У 37 больных (24,7%) наблюдалась высокая, а у 113 пациентов (75,3%) – умеренная коморбидность. Обнаружены статистически значимые положительные связи индекса Charlson с возрастом дебюта подагры ($r = 0,55$), ее длительностью ($r = 0,37$), максимальным уровнем мочевой кислоты в крови в течение заболевания ($r = 0,24$), количеством вовлеченных суставов ($r = 0,38$), рентгенологической стадией подагрического артрита ($r = 0,39$). Нарастание индекса коморбидности Charlson сопровождалось достоверным увеличением уровня мочевой кислоты в крови ($p = 0,048$). У пациентов с высокой коморбидностью выявлены большая длительность заболевания (11 лет [5; 17] против 6 лет [3; 10], $p = 0,005$) и более высокие значения урикемии ($618,6 \pm 110,5$ мкмоль/л против $567,8 \pm 139,8$ мкмоль/л, $p = 0,010$), чаще отмечались хронизация артрита ($p\chi^2 = 0,003$), формирование подкожных тофусов ($p\chi^2 = 0,003$), увеличение количества вовлеченных суставов (4 [3; 5] против 2 [2; 4], $p = 0,003$) и частоты подагрических атак (3 [2; 4] против 2 [1; 3], $p = 0,009$). Пациентам с высокой коморбидностью аллопуринол назначался достоверно чаще ($p\chi^2 = 0,018$).

Выводы. У пациентов с подагрой выявлена высокая частота коморбидной патологии, среди которой доминировали артериальная гипертензия, дислипидемия, ожирение и хроническая болезнь почек. Применение индекса Charlson позволило не только количественно оценить тяжесть коморбидного фона (медиана индекса составила 4 балла), но и выявить его взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания: высокая коморбидность (более 5 баллов), зарегистрированная у каждого четвертого пациента (24,7%), ассоциировалась с более агрессивным течением подагры.

Введение. Подагра, ранее считавшаяся исключительно болезнью нарушения пуринового обмена с поражением суставов, в настоящее время рассматривается как системное метаболическое заболевание, ассоциированное с широким спектром коморбидных состояний [5, 19]. Гиперурикемия, являющаяся ключевым звеном патогенеза подагры, выступает не только предиктором кристаллизации уратов в полости суставов, но и независимым фактором риска

развития и прогрессирования артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, дислипидемии, хронической болезни почек (ХБП), сахарного диабета 2-го типа и других заболеваний [4, 10].

Клиническая практика демонстрирует, что коморбидные состояния, ассоциирующиеся с подагрой, во многом определяют не только качество жизни пациента, но и значительно ограничивают ее продолжительность [18, 26]. Недавно проведенный мета-анализ показал, что общая смертность у больных подагрой оказалась на 23% выше по сравнению с лицами, не болевшими подагрой [29].

При имеющемся многообразии ассоциированных с подагрой патогенетически связанных с ней заболеваний назрела необходимость количественного представления степени выраженности данной коморбидности. В качестве возможного инструмента для ее оценки мы применили индекс Charlson, широко апробированный при других заболеваниях. Данный индекс рекомендован Ассоциацией врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации для оценки прогноза выживаемости пациентов с множественной сочетанной патологией [3].

Цель исследования – вычисление индекса коморбидности Charlson у пациентов с подагрой и оценка его связи с некоторыми особенностями течения заболевания.

Материалы и методы. В сплошное неконтролируемое одномоментное исследование включено 150 пациентов с подагрой (из них 137 мужчин (91,3%)), обратившихся на терапевтический прием в городские поликлиники в течение последнего календарного года. Диагноз подагры устанавливался в соответствии с критериями Американской коллегии ревматологов (ACR – American College of Rheumatology) / Европейского альянса ревматологических ассоциаций (EULAR – European Alliance of Associations for Rheumatology). Характеристика исследуемой группы пациентов представлена в табл. 1. Острый подагрический артрит был диагностирован у 13 пациентов (8,7%), рецидивирующий – у 47 (31,3%), хронический – у 90 (60,0%). В 62,7% случаев в дебюте заболевания наблюдался асимметричный артрит первого плюснефалангового сустава. При объективном осмотре у каждого четвертого пациента с подагрой (24,7%) были обнаружены подкожные тофусы. Крупные кортикальные дефекты (эрозии) на рентгенограмме дистальных отделов стоп были выявлены у 28,7% больных.

Таблица 1

Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов

Показатели, единицы измерения	Значения
Возраст (годы), M±SD	54,0±11,7
Длительность заболевания (годы), Me [Q1; Q3]	6 [4; 12]
Возраст в дебюте заболевания (годы), M±SD	45,7±12,1
Продолжительность периода между манифестацией и установлением диагноза (годы), Me [Q1; Q3]	4 [2; 6]
Количество вовлеченных суставов, Me [Q1; Q3]	3 [2; 4]
Количество острых подагрических атак за последний год, Me [Q1; Q3]	2 [1; 3]
Индекс массы тела (кг/м ²), Me [Q1; Q3]	29,7 [27,0; 33,0]
Мочевая кислота (мкмоль/л), M±SD	580,8±134,4
Глюкоза (ммоль/л), Me [Q1; Q3]	5,5 [5,0; 6,4]
Холестерин общий (ммоль/л), M±SD	5,3±1,2
Холестерин липопротеидов низкой плотности (ммоль/л), M±SD	3,3±1,1
Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ммоль/л), M±SD	0,9±0,5
Триглицериды (ммоль/л), M±SD	2,0±1,2
Холестерин липопротеидов высокой плотности (ммоль/л), M±SD	1,3±0,4
Расчетная скорость клубочковой фильтрации (pCKФ) по СКД-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (мл/мин/1,72 м ²), M±SD	78,9±24,4

Проведена ретроспективная оценка анамнестических данных, наличия сопутствующих заболеваний, результатов стандартных лабораторных и инструментальных методов исследования, лекарственной терапии подагры.

Особое внимание в работе было уделено вычислению индекса коморбидности Charlson по методике, предложенной M.E. Charlson et al. (табл. 2) [8]. Группа обследованных пациентов была разделена на две подгруппы: с высокой (индекс коморбидности – более 5 баллов) и умеренной коморбидностью (5 баллов и менее).

Таблица 2

Балльная оценка сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Заболевания	Баллы
Возраст*	1
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (перемежающаяся хромота, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хроническая обструктивная болезнь легких	1
Диффузные заболевания соединительной ткани	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без органических поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или пареплегией	2
ХБП с уровнем креатинина более 3 мг/дл (более 265 мкмоль/л)	2
Сахарный диабет с органическими поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острые и хронические лимфо- и миелолейкозы	3
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	6
Синдром приобретенного иммунодефицита	6

Примечание. * – объяснение в тексте.

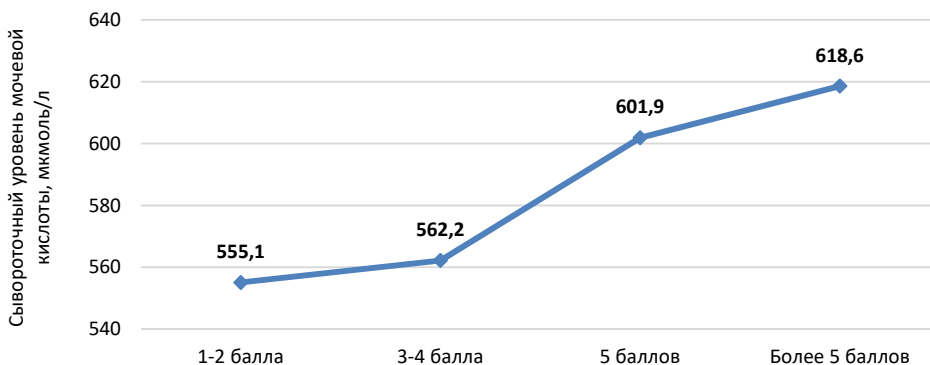
Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного пакета Statistica 10.0.1011 (StatSoft Inc., США). Количественные показатели оценивали на соответствие нормальному распределению с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Количественные характеристики выборок описывали посредством средней (M) и стандартного отклонения (SD) при нормальном распределении; медианы (Me) и межквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили] ($Me [Q1; Q3]$) – при распределении, отличном от нормального; качественные – в долях, выраженных в процентах. При сравнении двух независимых групп использовали критерий Манна–Уитни, при множественном сравнении – критерий Краскела–Уоллиса, для оценки значимости различий категориальных показателей в группах – метод «Хи-квадрат» (χ^2). Связь между количественными показателями оценивали с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена (r). Критический уровень значимости (p) при проверке гипотез принимали равным 0,05.

Результаты исследования. Ретроспективный анализ историй болезни показал, что подагра, как и ожидалось, редко протекала изолированно. Большинство

пациентов (134, или 89,3%) имели избыточную массу тела или ожирение, которое встречалось практически у каждого второго больного (49,3%). Вторым по частоте коморбидным заболеванием оказалась артериальная гипертензия, выявленная у 110 из 150 больных подагрой (73,3%). У 95 пациентов (63,3%) была диагностирована дислипидемия. Стенокардия напряжения отмечалась у 32 пациентов (21,3%), практически каждый третий из них (11 чел.) перенес инфаркт миокарда. У 10 больных (6,7%) в анамнезе имелось указание на перенесенное ранее острое нарушение мозгового кровообращения. У 80 пациентов (53,3%) отмечалось поражение почек. У 41 больного (27,3%) по данным ультразвукового исследования почек был обнаружен нефролитаз. ХБП 3-й стадии и выше была выявлена у 34 пациентов (22,7%). У 25 (16,7%) имелся сахарный диабет 2-го типа. Неалкогольная жировая болезнь печени была диагностирована в 34,0% случаев (51 чел.). 36 пациентов (24,0%) имели язвенную болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки. У 11 больных (7,3%) в анамнезе были указания на миело-, лимфолейкоз, злокачественное новообразование.

Индекс коморбидности Charlson у пациентов с подагрой варьировал от 1 до 11 баллов с медианой 4 балла. У 37 из 150 больных (24,7%), включенных в исследование, наблюдалась высокая, а у 113 пациентов (75,3%) – умеренная коморбидность. При проведении корреляционного анализа выявлена положительная связь индекса коморбидности Charlson с возрастом дебюта подагры ($r = 0,55$, $p < 0,0001$), ее длительностью ($r = 0,37$, $p = 0,013$), максимальным уровнем мочевой кислоты в крови в течение заболевания ($r = 0,24$, $p = 0,004$), количеством вовлеченных суставов ($r = 0,38$, $p < 0,0001$), рентгенологической стадией подагрического артрита ($r = 0,39$, $p = 0,008$). Формирование тофусов при подагре ассоциировалось с увеличением индекса коморбидности ($\chi^2 = 9,12$, $p\chi^2 = 0,003$).

Нарастание индекса коморбидности Charlson сопровождалось достоверным увеличением уровня мочевой кислоты в крови ($N = 19,83$, $p = 0,048$) (рисунок).



Выраженность гиперурикемии в зависимости от величины индекса коморбидности Charlson

Данные корреляционного анализа согласуются с результатами сравнительного анализа (табл. 3). Больные с высокой коморбидностью имели более агрессивное течение подагры и выраженную гиперурикемию.

Таблица 3

Показатели, достоверно различающиеся при высокой и умеренной коморбидности у больных подагрой

Показатели	Коморбидность		Достоверность различий, <i>p</i>
	высокая (<i>n</i> = 37)	умеренная (<i>n</i> = 113)	
Возраст, М±SD, годы	63,2±9,1	51,0±10,9	< 0,0001
Возраст в дебюте заболевания, М±SD, годы	52,4±13,4	43,5±10,8	< 0,001
Длительность подагры (годы), Ме [Q1; Q3]	11 [5; 17]	6 [3; 10]	0,005
Количество вовлеченных суставов, Ме [Q1; Q3]	4 [3; 5]	2 [2; 4]	0,003
Количество острых подагрических атак за последний год, Ме [Q1; Q3]	3 [2; 4]	2 [1; 3]	0,009
Хронический подагрический артрит, абс. (%)	30 (81,1%)	60 (53,1%)	0,003
Наличие подкожных тофусов, абс. (%)	16 (43,2%)	21 (18,6%)	0,003
Максимальный уровень мочевой кислоты (мкмоль), М±SD	618,6±110,5	567,8±139,8	0,010
Рентгенологическая стадия, Ме [Q1; Q3]	2 [2; 2]	1 [1; 1]	0,020

Анализ амбулаторных карт показал, что патогенетическую (уратснижающую) терапию на регулярной основе получали только 108 пациентов (72,0%), при этом в 94,2% случаев препаратом первого выбора был аллопуринол, доза которого варьировала в пределах от 100 до 600 мг/сут. Ожидаемо, что пациентам с высокой коморбидностью, по сравнению с теми, кто имел индекс коморбидности Charlson ниже 5, аллопуринол назначался достоверно чаще ($\chi^2 = 5,62$, $p\chi^2 = 0,018$). Широкое применение аллопуринола в реальной клинической практике нами отмечалось и ранее¹. Основанием для назначения аллопуринола в качестве препарата первой линии служат данные многочисленных исследований, демонстрирующих его эффективность как в плане снижения уровня мочевой кислоты в крови, так и позитивного влияния на коморбидные состояния [30].

Обсуждение. Результаты проведенного исследования демонстрируют высокую распространенность коморбидной патологии при подагре, которая утяжеляет течение основного заболевания. Среди наиболее часто встречающихся коморбидных состояний отмечены артериальная гипертензия (у 3/4 пациентов), дислипидемия (у 2/3 пациентов), ожирение (у каждого второго пациента), неалкогольная жировая болезнь печени (у каждого третьего пациента), ХБП 3-й и выше стадии (у каждого пятого пациента), ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, что согласуется с данными других многочисленных работ. В частности, в одном из масштабных исследований, посвященных оценке распространенности основных сопутствующих заболеваний, связанных с подагрой и гиперурикемией, лидирующими, как и в нашем случае, оказались артериальная гипертензия (74%), ожирение (53%), сахарный диабет 2-го типа (26%) и ХБП (стадия 3; 20%), которые встречались чаще, чем у лиц без подагры [33].

Высокая частота артериальной гипертензии, ожирения, дислипидемии, поражения почек и печени, зафиксированная в нашем исследовании, демонстрирует тесную связь подагры с компонентами так называемого «кардио-рено-гепато-метаболического» синдрома. Инсулинорезистентность, являющаяся патогенетической основой этого синдрома, ассоциирована с гиперурикемией. В частности, инсулинорезистентность и связанная с ней гиперинсулинемия способствуют

¹ См.: Башкова И.Б., Мадянов И.В. Диагностика и лечение подагры в реальной клинической практике (по данным анкетирования врачей первичного звена) // Медицинский совет. 2025. Т. 19. № 22. С. 173–180. DOI: 10.21518/ms2025-517.

гиперпродукции мочевой кислоты и снижению почечной экскреции уратов¹. В этой связи отметим, что распространенность поражения почек у пациентов с подагрой в нашем исследовании составила 53,3% случаев. Снижение скорости клубочковой фильтрации не только утяжеляет коморбидный статус у больных подагрой, но и напрямую лимитирует терапевтические возможности лечения этого заболевания. В частности, ХБП ограничивает применение нестероидных противовоспалительных средств, колхицина, аллопуринола, требуя более тщательной коррекции доз препаратов или полностью исключая их назначение.

Для количественной характеристики патогенетически взаимосвязанных между собой состояний при подагре мы сочли целесообразным использовать хорошо зарекомендовавший себя для оценки коморбидности при других хронических неинфекционных заболеваниях индекс Charlson [3]. Индекс коморбидности представляет собой обобщенную оценку сопутствующих заболеваний с учетом вклада каждого из них (см. табл. 2). При расчете индекса коморбидности суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляется по 1 баллу за каждые 10 лет жизни после достижения пациентом 40-летнего возраста (50 лет – 1 балл, 60 лет – 2 балла и т.д.). Преимущество индекса коморбидности Charlson над другими интегральными индексами заключается в том, что он учитывает возраст пациента и определяет риск смертности в зависимости от величины индекса [3]. Например, при отсутствии коморбидности смертность составляет 12%, при 1-2 баллах – 26%, при 3-4 – 52%, а при сумме более 5 баллов – 85%. В нашем исследовании усредненная величина этого индекса (медиана – 4 балла) продемонстрировала достаточно высокую коморбидность, которая была выявлена у каждого четвертого пациента с подагрой (24,7%).

Установлено, что чем выше коморбидность, тем агрессивнее протекала подагра. У пациентов с высокой коморбидностью заболевание характеризовалось более длительным стажем (в 1,8 раза), более высоким уровнем мочевой кислоты в крови, большей частотой хронизации артрита (в 1,5 раза), увеличением количества вовлеченных суставов (в 2 раза), кратности подагрических атак (в 1,5 раза), формированием подкожных тофусов (в 2,3 раза) по сравнению с больными с умеренной коморбидностью.

Очевидно, что коморбидная патология, ассоциированная с подагрой, не просто увеличивает количество заболеваний, а формирует синдром взаимотяготения, обуславливающий более агрессивное течение заболевания. Как было показано нами ранее, недооценка коморбидности подагры может привести в ряде случаев к фатальным осложнениям (развитие тромбоемболии легочной артерии с летальным исходом у молодого пациента с хронической тофусной подагрой, поражением почек, артериальной гипертензией, перенесенным ранее инфарктом миокарда с зубцом Q, сахарным диабетом 2-го типа)².

Представляется обоснованным, что успех лечения подагры в значительной мере определяется эффективностью фармакотерапии, направленной на уменьшение гиперурикемии. Среди уратснижающих препаратов с различными механизмами действия (подавляющие выработку мочевой кислоты, увеличивающие выведение уратов почками, метаболизирующие мочевую кислоту до аллантаина и т.д.) наиболее доступными и часто используемыми в клинической практике

¹ См.: *Мадянов И.В.* Гиперурикемия и сахарный диабет // ПМЖ. 2019. № 1(1). С. 20–24

² См.: *Башкова И.Б., Мадянов И.В., Прокопьева Т.В.* Подагра и сахарный диабет: синдром взаимотяготения с летальным исходом // Здоровоохранение Чувашии. 2015. № 4. С. 80–85.

являются ингибиторы ксантиноксидазы, в частности аллопуринол. В этой связи отметим, что в нашем исследовании аллопуринол принимало подавляющее большинство пациентов. Назначение аллопуринола оправдано как с фармакоэкономической точки зрения, так и с учетом его многопланового позитивного влияния на различные коморбидные состояния, присущие подагре (табл. 4).

Таблица 4

**Плейотропные эффекты аллопуринола
у пациентов с подагрой и коморбидными состояниями**

Коморбидное состояние	Позитивные эффекты аллопуринола	Вероятные механизмы достижения эффекта
Артериальная гипертензия	Вероятное антигипертензивное действие	Снижение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, уменьшение почечной вазоконстрикции, улучшение перфузии клубочков почек. Устранение митохондриальной дисфункции, снижение секреции провоспалительных цитокинов и пролиферации гладкомышечных клеток сосудов (артериолосклероз). Уменьшение прямого повреждающего действия кристаллов моноуратов натрия на канальцы почек [30]
Хроническая ишемия мозга, острое нарушение мозгового кровообращения	Снижение риска инсульта на 21–48% [22, 31]. Улучшение сосудистой функции и снижения степени инвалидности у пациентов, перенесших инсульт [6]	Улучшение функции эндотелия и снижение окислительного стресса, снижение экспрессии молекулы межклеточной адгезии 1 (ICAM 1 – intercellular adhesive molecule 1), в патологических состояниях обеспечивающей адгезию нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления [16]
Ишемическая болезнь сердца	Снижение риска инфаркта миокарда на 28–39% при длительном приеме [11, 13, 20, 23]. Уменьшение частоты инфаркта миокарда после аортокоронарного шунтирования [24]. Снижение риска фибрилляции предсердий на 18–35% [21, 28]	Снижение выработки активных форм кислорода, уровня окислительного стресса, увеличение эндотелийзависимой вазодилатации, замедление прогрессирования атеросклероза [13], подавление сигнального пути ксантиноксидаза (ХО – xanthine oxidase) / сосудистая пероксидаза 1 (VPO 1 – vascular peroxidase 1) с реализацией кардиопротективного действия при ишемии и реперфузии миокарда [32]
Поражение почек, ХБП	Замедление прогрессирования ХБП, повышение рСКФ, сохранение функции почек при долгосрочном приеме [1, 7, 17, 25, 27]	Улучшение функции эндотелия клубочков почек, обусловленное антиоксидантным, противовоспалительным действием. Повышение уровня оксида азота, увеличение потока аденозинтрифосфата, приводящее к увеличению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации [12]
Сахарный диабет 2-го типа	Улучшение показателей углеводного обмена (снижение уровня гликемии, гликированного гемоглобина) [14]. Уменьшение инсулинорезистентности, снижение индекса НОМА (Homeostatis Model Assessment) [9]. Снижение риска развития диабетической нефропатии на ранних стадиях, замедление прогрессирования поражения почек при сахарном диабете [9, 14]. Более быстрое достижение компенсации сахарного диабета [33]	Уменьшение уровня окислительного стресса (снижение в крови концентрации продуктов липопероксидации – ацилгидроперекисей, малонового диальдегида), воспаления, протективное действие на β-клетки инсулярного аппарата поджелудочной железы [2]. Повышение уровня экспрессии рецепторов адипонектина 2 (adiponectin receptor 2) и гемоксигеназы 1 (heme oxygenase 1) в поджелудочной железе, эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS – endothelial nitric oxide synthase) в печени, почках и сердце [15]

Многолетний опыт применения, доказанная эффективность при правильном титровании дозы, удовлетворительная переносимость, доступность, многоплановость позитивных эффектов в совокупности позволили Ассоциации ревматологов России рекомендовать аллопуринол в качестве препарата первой линии при лечении всех пациентов с подагрой с нормальной функцией почек.

Основными ограничениями нашего исследования явились относительно небольшой размер выборки, представленной исключительно пациентами амбулаторного звена, отсутствие группы контроля, а также то, что исследование было одномоментным, обсервационным и носило описательный характер. Все это может быть учтено в последующих исследованиях.

Выводы. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высокой частоте коморбидной патологии у пациентов с подагрой, среди которой доминируют артериальная гипертензия (73,3%), дислипидемия (63,3%), ожирение (49,3%) и ХБП (53,3%). Применение индекса Charlson позволило не только количественно оценить тяжесть коморбидного фона (медиана индекса составила 4 балла), но и выявить его взаимосвязь с клиническими особенностями заболевания. Установлено, что высокая коморбидность (более 5 баллов), зарегистрированная у каждого четвертого пациента (24,7%), ассоциируется с более агрессивным течением подагры: достоверно большей длительностью заболевания, более выраженной гиперурикемией, хронизацией артрита, увеличением числа пораженных суставов и частоты обострений, а также более частым формированием тофусов. Полученные данные подтверждают концепцию синдрома взаимоотношения, при котором коморбидные состояния утяжеляют течение подагры, а особенности самого заболевания способствуют прогрессированию сопутствующей патологии. Это обосновывает необходимость комплексного подхода к ведению пациентов с обязательным учетом всех компонентов коморбидности и инициацией уратснижающей терапии сразу после установления диагноза. Аллопуринол остается препаратом первой линии в терапии подагры, особенно у пациентов с высокой коморбидностью. Персонализация терапевтической стратегии с акцентом на нефропротекцию и коррекцию метаболических нарушений является приоритетным направлением для улучшения прогноза и качества жизни данной категории больных.

Литература

1. Елисеев М.С., Желябина О.В. Влияние терапии аллопуринолом на функцию почек у пациентов с подагрой (результаты ретроспективного когортного исследования) // РМЖ. Медицинское обозрение. 2024. № 8(2). С. 60–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-2.
2. Мадянов И.В., Балаболкин М.И., Григорьев А.А. Экспериментальная оценка диabetогенных эффектов мочевой кислоты // Проблемы эндокринологии. 1997. № 1. С. 36–38.
3. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения / Р.Г. Оганов, В.И. Симаненков, И.Г. Бакулин и др. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019. № 18(1). С. 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
4. Asghari K.M., Zahmatyar M., Seyedi F. et al. Gout: global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2024, vol. 25, no. 1, p. 1047. DOI: 10.1186/s12891-024-08180-9.
5. Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*, 2017, vol. 15, no. 1, p. 123. DOI: 10.1186/s12916-017-0890-9.
6. Britnell S.R., Chillari K.A., Brown J.N. The role of xanthine oxidase inhibitors in patients with history of stroke: A systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 583–588. DOI: 10.2174/1570161115666170919183657.
7. Ghang B., Park J., Lee J.S. et al. Post-hoc analysis of the CARES trial suggests delayed progression of chronic kidney disease in patients with gout during urate-lowering therapy. *Kidney Int*, 2025, vol. 107, no. 3, pp. 521–529. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.022.

8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
9. Chen J., Ge J., Zha M. et al. Effects of uric acid-lowering treatment on glycemia: A systematic review and meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, vol. 11, p. 577. DOI: 10.3389/fendo.2020.00577.
10. Choi H.K., McCormick N., Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, vol. 18, no. 2, pp. 97–111. DOI: 10.1038/41584-021-00725-9.
11. Drivelegka P., Jacobsson .L, Sandström T.Z. et al. Allopurinol use and risk of acute coronary syndrome in gout patients: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, 2025, vol. 15, no. 2, e092522. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-092522.
12. Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadis G. et al. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction. *Int Urol Nephrol*, 2018, vol. 50, no. 1, pp. 179–186. DOI: 10.1007/s11255-017-1733-5.
13. Gupta M.K., Singh J.A. Cardiovascular disease in gout and the protective effect of treatments including urate-Lowering therapy. *Drugs*, 2019, vol. 79, no. 5, pp. 531–541. DOI: 10.1007/s40265-019-01081-5.
14. Luo Q., Cai Y., Zhao Q. et al. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*, 2022, vol. 44, no. 1, pp. 806–814. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2068443.
15. Mostafa-Hedeab G., Shahataa M., Fouaad Ali E. et al. Allopurinol ameliorates high fructose diet-induced metabolic syndrome via up-regulation of adiponectin receptors and heme oxygenase-1 expressions in rats. *Biomed Pharmacol J*, 2017, vol. 10, no. 4, pp. 1685–1694.
16. Muir S.W., Harrow C., Dawson J. et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 2008, vol. 39, no. 12, pp. 3303–3307. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.519793.
17. Park S., Lee J.P., Kim D.K. et al. Superior effect of allopurinol compared to febuxostat on the retardation of chronic kidney disease progression. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 2, e0264627. DOI: 10.1371/journal.pone.0264627.
18. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A.G. et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*, 2019, vol. 5, no. 2, e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
19. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, vol. 50, no. 3S, pp. S11–S16. DOI:10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
20. Singh J.A., Narula J. Cardiovascular morbidity and mortality in gout: is gout an independent risk factor? *Expert Opin Pharmacother*, 2025, vol. 26, no. 17, pp. 1757–1762. DOI: 10.1080/14656-566.2025.2597993.
21. Singh J.A., Yu S. Allopurinol and the risk of atrial fibrillation in the elderly: a study using Medicare data. *Ann Rheum Dis*, 2017, vol. 76, no. 1, pp. 72–78. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209008.
22. Singh J.A., Yu S. Allopurinol and the risk of stroke in older adults receiving medicare. *BMC Neurol*, 2016, vol. 16, no. 1, p. 164. DOI: 10.1186/s12883-016-0692-2.
23. Singh J.A., Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther*, 2016, vol. 18, no. 1, p. 209. DOI: 10.1186/s13075-016-1111-1.
24. Singh T.P., Skalina T., Nour D. et al. A meta-analysis of the efficacy of allopurinol in reducing the incidence of myocardial infarction following coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, vol. 18, no. 1, p. 143. DOI: 10.1186/s12872-018-0881-6.
25. Takayama A., Fukasawa T., Takeuchi M., Kawakami K. Comparative renoprotective effectiveness of allopurinol and febuxostat among hyperuricaemic patients with preserved kidney function. *Mod Rheumatol*, 2025, vol. 35, no. 4, pp. 767–776. DOI: 10.1093/mr/roae115.
26. Vargas-Santos A.B., Neogi T., da Rocha Castelar-Pinheiro G. et al. Cause-specific mortality in gout: Novel findings of elevated risk of non-cardiovascular-related deaths. *Arthritis Rheumatol*, 2019, vol. 71, no. 11, pp. 1935–1942. DOI: 10.1002/art.41008.
27. Vargas-Santos A.B., Peloquin C.E., Neogi T. Effect of allopurinol use on kidney function among patients with gout and chronic kidney disease. *Gout Urate Cryst Depos Dis*, 2025, vol. 3, no. 3, p. 13. DOI: 10.3390/gucdd3030013.
28. Waitayangkoon P., Leesutipornchai T., Techasatian W. et al. Urate-lowering therapy is associated with a reduced risk of arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *J Rheum Dis*, 2024, vol. 31, no. 2, pp. 108–115. DOI: 10.4078/jrd.2023.0059.
29. Wang X., Li X., Wang H. et al. All-cause and specific mortality in patients with gout: A systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum*, 2023, vol. 63, 152273. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152273.

30. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 17, 9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.

31. Yen F.S., Hsu C.C., Li H.L. et al. Urate-lowering therapy may mitigate the risks of hospitalized stroke and mortality in patients with gout. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 6, e0234909. DOI: 10.1371/journal.pone.0234909.

32. Zhang Y.S., Lu L.Q., Jiang Y.Q. et al. Allopurinol attenuates oxidative injury in rat hearts suffered ischemia/reperfusion via suppressing the xanthine oxidase/vascular peroxidase 1 pathway. *Eur J Pharmacol*, 2021, vol. 908, p. 174368. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174368.

33. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*, 2012, vol. 125, pp. 679–687. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.

БАШКОВА ИННА БОРИСОВНА – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; врач-ревматолог, Федеральный центр травматологии, ортопедии и эндопротезирования, Россия, Чебоксары (innabashkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>).

МАДЯНОВ ИГОРЬ ВЯЧЕСЛАВОВИЧ – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии, Чувашский государственный университет; профессор кафедры терапии и общеврачебной практики, Институт усовершенствования врачей, Россия, Чебоксары (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Inna B. BASHKOVA, Igor V. MADYANOV

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHARLSON COMORBIDITY INDEX AND CLINICAL CHARACTERISTICS OF GOUT

Key words: gout, hyperuricemia, comorbid diseases, Charlson comorbidity index, allopurinol.

Gout is currently considered as a systemic metabolic disease associated with a wide range of comorbid conditions that not only determine the patients' quality of life, but significantly limit its duration as well.

The aim of the study was to calculate the Charlson comorbidity index in patients with gout and to assess its relationship with some features of the course of the disease.

Materials and methods. 150 patients with gout (137 of them were men (91.3%)) from among outpatient patients were included in a continuous uncontrolled cross sectional study. The Charlson comorbidity index was calculated using the method proposed by M.E. Charlson. Two groups of patients were identified: those with high comorbidity (comorbidity index – more than 5 points) and moderate comorbidity (5 points or less).

Results. Among the most common comorbid conditions, arterial hypertension (73.3%), dyslipidemia (63.3%), obesity (49.3%), non-alcoholic fatty liver disease (34.0%), chronic kidney disease stage 3 and higher (22.7%), coronary heart disease (21.3%), diabetes mellitus Type 2 (16.7%) were noted. The median of the Charlson index in patients with gout was 4 points. In 37 patients (24.7%) high comorbidity and in 113 patients (75.3%) moderate comorbidity were observed. Statistically significant positive associations of the Charlson index with the age of gout onset ($r = 0.55$), its duration ($r = 0.37$), the maximum level of uric acid in the blood during the disease ($r = 0.24$), the number of involved joints ($r = 0.38$), and the radiological stage of gouty arthritis ($r = 0.39$) were found. An increase in the Charlson comorbidity index was accompanied by a significant increase in the level of uric acid in the blood ($p = 0.048$). Patients with high comorbidity were revealed to have a longer duration of gout (11 years [5; 17] versus 6 years [3; 10], $p = 0.005$) and higher values of uricemia (618.6 ± 110.5 mmol/l versus 567.8 ± 139.8 mmol/L, $p = 0.010$), arthritis chronification was more common ($p\chi^2 = 0.003$) as well as formation of subcutaneous tophi ($p\chi^2 = 0.003$), an increase in the number of involved joints (4 [3; 5] vs. 2 [2; 4], $p = 0.003$) and the frequency of gouty attacks (3 [2; 4] vs. 2 [1; 3], $p = 0.009$). Allopurinol was significantly more frequently prescribed to patients with high comorbidity ($p\chi^2 = 0.018$).

Conclusions. A high prevalence of comorbid conditions was observed in patients with gout, with hypertension, dyslipidaemia, obesity and chronic kidney disease being the most common. The use of the Charlson index made it possible not only to quantify the severity of the comorbid background (the median index was 4 points), but also to identify its relationship with the clinical features of the disease. High comorbidity (more than 5 points), registered in every fourth patient (24.7%), was associated with a more aggressive course of gout.

References

1. Eliseev M.S., Zhelyabina O.V. Vliyanie terapii allopurinolom na funktsiyu pochek u patsientov s podagro (rezultaty retrospektivnogo kogortnogo issledovaniya) [Effect of allopurinol on renal function in patients with gout (retrospective cohort study results)]. *RMZH. Meditsinskoe obozrenie*, 2024, vol. 8, no. 2, pp. 60–65. DOI: 10.32364/2587-6821-2024-8-2-2.
2. Madyanov I.V., Balabolkin M.I., Grigor'ev A.A. Eksperimental'naya otsenka diabetogennykh effektov mochevoi kisloty [Experimental evaluation of diabetic effects of uric acid]. *Problemy endokrinologii*, 1997, no. 1, pp. 36–38.
3. Oganov R.G., Simanenkova V.I., Bakulin I.G. et al. Komorbidnaya patologiya v klinicheskoi praktike. Algoritmy diagnostiki i lecheniya [Comorbid pathology in clinical practice. Algorithms for diagnosis and treatment]. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*, 2019, vol. 18, no. 1, pp. 5–66. DOI: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.
4. Asghari K.M., Zahmatyar M., Seyedi F. et al. Gout: global epidemiology, risk factors, comorbidities and complications: a narrative review. *BMC Musculoskelet Disord*, 2024, vol. 25, no. 1, p. 1047. DOI: 10.1186/s12891-024-08180-9.
5. Bardin T., Richette P. Impact of comorbidities on gout and hyperuricaemia: an update on prevalence and treatment options. *BMC Med*, 2017, vol. 15, no. 1, p. 123. DOI: 10.1186/s12916-017-0890-9.
6. Britnell S.R., Chillari K.A., Brown J.N. The role of xanthine oxidase inhibitors in patients with history of stroke: A systematic review. *Curr Vasc Pharmacol*, 2018, vol. 16, no. 6, pp. 583–588. DOI: 10.2174/1570161115666170919183657.
7. Ghang B., Park J., Lee J.S. et al. Post-hoc analysis of the CARES trial suggests delayed progression of chronic kidney disease in patients with gout during urate-lowering therapy. *Kidney Int*, 2025, vol. 107, no. 3, pp. 521–529. DOI: 10.1016/j.kint.2024.10.022.
8. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 1987, vol. 40, no. 5, pp. 373–383. DOI: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
9. Chen J., Ge J., Zha M. et al. Effects of uric acid-lowering treatment on glycemia: A systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2020, vol. 11, p. 577. DOI: 10.3389/fendo.2020.00577.
10. Choi H.K., McCormick N., Yokose C. Excess comorbidities in gout: the causal paradigm and pleiotropic approaches to care. *Nat Rev Rheumatol*, 2022, vol. 18, no. 2, pp. 97–111. DOI: 10.1038/s41584-021-00725-9.
11. Drivelegka P., Jacobsson L., Sandström T.Z. et al. Allopurinol use and risk of acute coronary syndrome in gout patients: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*, 2025, vol. 15, no. 2, e092522. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-092522.
12. Eleftheriadis T., Pissas G., Antoniadi G. et al. Allopurinol protects human glomerular endothelial cells from high glucose-induced reactive oxygen species generation, p53 overexpression and endothelial dysfunction. *Int Urol Nephrol*, 2018, vol. 50, no. 1, pp. 179–186. DOI: 10.1007/s11255-017-1733-5.
13. Gupta M.K., Singh J.A. Cardiovascular disease in gout and the protective effect of treatments including urate-lowering therapy. *Drugs*, 2019, vol. 79, no. 5, pp. 531–541. DOI: 10.1007/s40265-019-01081-5.
14. Luo Q., Cai Y., Zhao Q. et al. Effects of allopurinol on renal function in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ren Fail*, 2022, vol. 44, no. 1, pp. 806–814. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2068443.
15. Mostafa-Hedeab G., Shahataa M., Fouaad Ali E. et al. Allopurinol ameliorates high fructose diet-induced metabolic syndrome via up-regulation of adiponectin receptors and heme oxygenase-1 expressions in rats. *Biomed Pharmacol J*, 2017, vol. 10, no. 4, pp. 1685–1694.
16. Muir S.W., Harrow C., Dawson J. et al. Allopurinol use yields potentially beneficial effects on inflammatory indices in those with recent ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 2008, vol. 39, no. 12, pp. 3303–3307. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.519793.
17. Park S., Lee J.P., Kim D.K. et al. Superior effect of allopurinol compared to febuxostat on the retardation of chronic kidney disease progression. *PLoS One*, 2022, vol. 17, no. 2, e0264627. DOI: 10.1371/journal.pone.0264627.
18. Pérez Ruiz F., Richette P., Stack A.G. et al. Failure to reach uric acid target of <0.36 mmol/L in hyperuricaemia of gout is associated with elevated total and cardiovascular mortality. *RMD Open*, 2019, vol. 5, no. 2, e001015. DOI: 10.1136/rmdopen-2019-001015.
19. Singh J.A., Gaffo A. Gout epidemiology and comorbidities. *Semin Arthritis Rheum*, 2020, vol. 50, no. 3S, pp. S11–S16. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.04.008.
20. Singh J.A., Narula J. Cardiovascular morbidity and mortality in gout: is gout an independent risk factor? *Expert Opin Pharmacother*, 2025, vol. 26, no. 17, pp. 1757–1762. DOI: 10.1080/14656566.2025.2597993.

21. Singh J.A., Yu S. Allopurinol and the risk of atrial fibrillation in the elderly: a study using Medicare data. *Ann Rheum Dis*, 2017, vol. 76, no. 1, pp. 72–78. DOI: 10.1136/annrheumdis-2015-209008.
22. Singh J.A., Yu S. Allopurinol and the risk of stroke in older adults receiving medicare. *BMC Neurol*, 2016, vol. 16, no. 1, p. 164. DOI: 10.1186/s12883-016-0692-2.
23. Singh J.A., Yu S. Allopurinol reduces the risk of myocardial infarction (MI) in the elderly: a study of Medicare claims. *Arthritis Res Ther*, 2016, vol. 18, no. 1, p. 209. DOI: 10.1186/s13075-016-1111-1.
24. Singh T.P., Skalina T., Nour D. et al. A meta-analysis of the efficacy of allopurinol in reducing the incidence of myocardial infarction following coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord*, 2018, vol. 18, no. 1, p. 143. DOI: 10.1186/s12872-018-0881-6.
25. Takayama A., Fukasawa T., Takeuchi M., Kawakami K. Comparative renoprotective effectiveness of allopurinol and febuxostat among hyperuricaemic patients with preserved kidney function. *Mod Rheumatol*, 2025, vol. 35, no. 4, pp. 767–776. DOI: 10.1093/mr/roae115.
26. Vargas-Santos A.B., Neogi T., da Rocha Castelar-Pinheiro G. et al. Cause-specific mortality in gout: Novel findings of elevated risk of non-cardiovascular-related deaths. *Arthritis Rheumatol*, 2019, vol. 71, no. 11, pp. 1935–1942. DOI:10.1002/art.41008.
27. Vargas-Santos A.B., Peloquin C.E., Neogi T. Effect of allopurinol use on kidney function among patients with gout and chronic kidney disease. *Gout Urate Cryst Depos Dis*, 2025, vol. 3, no. 3, p. 13. DOI: 10.3390/gucdd3030013.
28. Waitayangkoon P., Leesutipornchai T., Techasatian W. et al. Urate-lowering therapy is associated with a reduced risk of arrhythmias: a systematic review and meta-analysis. *J Rheum Dis*, 2024, vol. 31, no. 2, pp. 108–115. DOI: 10.4078/jrd.2023.0059.
29. Wang X., Li X., Wang H. et al. All-cause and specific mortality in patients with gout: A systematic review and meta-analysis. *Semin. Arthritis Rheum*, 2023, vol. 63, p. 152273. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2023.152273.
30. Yanai H., Adachi H., Hakoshima M., Katsuyama H. Molecular biological and clinical understanding of the pathophysiology and treatments of hyperuricemia and its association with metabolic syndrome, cardiovascular diseases and chronic kidney disease. *Int J Mol Sci*, 2021, vol. 22, no. 17, p. 9221. DOI: 10.3390/ijms22179221.
31. Yen F.S., Hsu C.C., Li H.L. et al. Urate-lowering therapy may mitigate the risks of hospitalized stroke and mortality in patients with gout. *PLoS One*, 2020, vol. 15, no. 6, p. e0234909. DOI: 10.1371/journal.pone.0234909.
32. Zhang Y.S., Lu L.Q., Jiang Y.Q. et al. Allopurinol attenuates oxidative injury in rat hearts suffered ischemia/reperfusion via suppressing the xanthine oxidase/vascular peroxidase 1 pathway. *Eur J Pharmacol*, 2021, vol. 908, p. 174368. DOI: 10.1016/j.ejphar.2021.174368.
33. Zhu Y., Pandya B.J., Choi H.K. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*, 2012, vol. 125, pp. 679–687.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033.

INNA B. BASHKOVA – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Hospital Therapy, Chuvash State University; Rheumatologist, Federal Center for Traumatology, Orthopedics and Arthroplasty, Russia, Cheboksary (innabashkova@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3509-1072>).

IGOR V. MADYANOV – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Hospital Therapy, Chuvash State University; Professor, Department of Therapy and General Medical Practice, Postgraduate Doctors' Training Institute, Russia, Cheboksary (igo-madyanov@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8750-2799>).

Формат цитирования: Башкова И.Б., Мадьянов И.В. Взаимосвязь индекса коморбидности Charlson с клиническими особенностями течения подагры [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. 2026. № 2. С. 1–12. URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2026/2/1>. DOI: 10.47026/2413-4864-2026-2-1-12.