

Офтальмологические проявления алкаптонурии

Е.В. Денисова¹А.В. Кузин^{2,3}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Садовая-Черногрозская, 14/19, Москва, 105062, Российская Федерация

² ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация

³ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
Наширское шоссе, 34а, Москва, 115522, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Офтальмология. 2022;19(1):118–122

Алкаптонурия — редкое аутосомно-рецессивное мультисистемное заболевание, обусловленное мутациями гена гомогентизиноксидазы, приводящее к отложению метаболитов гомогентизинового кислоты в органах и тканях (охронозу). Цель — изучение спектра офтальмологических проявлений алкаптонурии в российской когорте пациентов разного возраста. **Пациенты и методы.** Проведено офтальмологическое обследование 9 пациентов: 5 взрослых в возрасте от 39 до 64 лет и 4 детей в возрасте от 3 до 6 лет с подтвержденным диагнозом «алкаптонурия». **Результаты.** У всех взрослых пациентов выявлены двусторонняя коричнево-черная пигментация склеры и желто-коричневые отложения в конъюнктиве в области глазной щели параллельно, выраженность которых коррелировала с возрастом, извитостью и расширением сосудов конъюнктивы в зонах депозитов. У 1 из 4 детей обнаружены минимальные отложения желтоватого пигмента в конъюнктиве у лимба. У пациентов старше 60 лет наблюдались типичные мелкие коричневатые отложения в роговице у лимба в области глазной щели. **Заключение.** Изменения глаз являются одним из наиболее частых клинических проявлений алкаптонурии, типичные симптомы — пигментация склеры, конъюнктивы и роговицы у лимба. Офтальмологическое обследование — неинвазивный информативный метод, который может помочь в ранней постановке диагноза, проведении дифференциальной диагностики, оценки динамики заболевания и эффективности проводимой терапии.

Ключевые слова: алкаптонурия, охроноз, глазной охроноз, гомогентизиновая кислота, дефицит гомогентизиноксидазы

Для цитирования: Денисова Е.В., Кузин А.В. Офтальмологические проявления алкаптонурии. *Офтальмология*. 2022;19(1):118–122. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-118-122>

Прозрачность финансовой деятельности: Никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах

Конфликт интересов отсутствует

Ophthalmological Manifestations of Alkaptonuria

E.V. Denisova¹, A.V. Huzin^{2,3}

¹ Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Sadovaya-Chernogryazskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
Barrikadnaya str., 2/1, p. 1, Moscow, 125993, Russian Federation

³ V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Hashirskoe highway, 34A, Moscow 115522, Russian Federation

ABSTRACT

Ophthalmology in Russia. 2022;19(1):118–122

Alkaptonuria is rare autosomal recessive multisystem disease, caused by mutations in the homogentisine oxidase gene, which leads to the deposition of metabolites of homogentisic acid in organs and tissues (ochronosis). **The purpose:** to study spectrum of ophthalmic manifestations of alkaptonuria in Russian cohort of patients of different ages. **Material and methods.** Ophthalmological examination of 9 patients: 5 adults aged from 39 to 64 years and 4 children aged from 3 to 6 years with confirmed diagnosis of “alkaptonuria” was performed. **Results.** In all adult patients bilateral brown-black scleral pigmentation and yellow-brown deposits in the conjunctiva in the region of the palpebral fissure were detected paralympally, the severity of which correlated with age, tortuosity and vasodilation of the conjunctiva in areas of deposits. In 1 out of 4 children minimal deposits of yellow pigment were found in the conjunctiva of the limb. In patients older than 60 years typical small brownish deposits were observed in the cornea near the limb in the region of the palpebral fissure. **Conclusion.** Eye changes are one of the most common clinical manifestations of alkaptonuria. Typical manifestations are the sclera's pigmentation, conjunctiva and cornea in the limb. Ophthalmological examination is non-invasive informative method that can help in early diagnosis, differential diagnostics, assessment of the dynamics of the disease and the effectiveness of the therapy.

Keywords: alkaptonuria, ochronosis, ocular ochronosis, homogentisic acid, homogentisic acid oxidase deficiency

For citation: Denisova E.V., Huzin A.V. Ophthalmological Manifestations of Alkaptonuria. *Ophthalmology in Russia*. 2022;19(1):118–122. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2022-1-118-122>

Financial Disclosure: No author has a financial or property interest in any material or method mentioned

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

Алкаптонурия — редкое аутосомно-рецессивное заболевание, распространенность которого оценивается в 1 случай на 250 тыс. населения, хотя в некоторых странах болезнь встречается чаще (в Словакии — 1 случай на 16 тыс. населения) [1]. В патогенезе заболевания из-за отсутствия фермента гомогентизиноксидазы происходит нарушение метаболизма аминокислоты тирозин, следствием этого является стойкое повышение концентрации гомогентизиновой кислоты (ГТК) в крови. Данная органическая кислота полимеризуется и подвергается дальнейшему метаболизированию, а образующиеся вещества (меланиноподобные пигменты, имеющие темную окраску) депонируются в органах и тканях. Развивающиеся изменения получили название «охроноз». Со временем отложения охронотического пигмента в межпозвонковых дисках и гиалиновом хряще крупных суставов приводят к развитию у взрослых тяжелой артропатии. Диагноз алкаптонурии подтверждается выявлением высоких уровней ГТК в плазме или в суточной моче. Возможно также проведение генетического исследования: в настоящее время установлено более 150 мутаций гена гомогентизиноксидазы, ассоциирующихся с развитием заболевания [2].

Несмотря на то что метаболический дефект существует с рождения, в детском и подростковом возрасте алкаптонурия, как правило, протекает бессимптомно. Заподозрить заболевание можно по темному

окрашиванию постоявшей на воздухе мочи, однако родители редко выявляют данный симптом. Первыми клиническими проявлениями заболевания чаще всего являются боли в поясничном отделе позвоночника, возникающие на рубеже третьего и четвертого десятилетий жизни. В последующий период развивается артропатия, представляющая собой вторичный остеоартрит коленных, тазобедренных и плечевых суставов, что нередко требует у пациентов старше 50 лет проведения эндопротезирования суставов [3, 4].

Однако установление правильного диагноза, даже при наличии выраженной клинической симптоматики, часто запаздывает на многие годы. В ряде случаев это происходит во время ортопедических операций, когда хирурги обнаруживают характерную темную пигментацию хряща и синовиальной оболочки. Существуют и другие локализации отложений пигмента, позволяющие в более ранние сроки без применения инвазивных диагностических методов заподозрить алкаптонурию. К ним относятся охронотическая пигментация склеры, ушных раковин и кожи, что может служить ключом к установлению правильного диагноза. Наибольший интерес представляют изменения оболочек глаза, которые у ряда пациентов можно выявить еще на стадии субклинических проявлений со стороны других органов [5]. Офтальмологическое обследование является неинвазивным и может быть полезным в мониторинге заболевания. Кроме того, наиболее перспективный препарат для лечения алкаптонурии в настоящее время — нитизинон,

E.V. Denisova, A.V. Huzin

Contact information: Denisova Ekaterina V. deale_2006@inbox.ru

Ophthalmological Manifestations of Alkaptonuria

возможными нежелательными реакциями на применение которого являются конъюнктивит, склерит, блефарит и формирование катаракты, что также требует консультации офтальмолога [6].

Несмотря на то что изменения глаз при алкаптонурии обсуждаются с середины прошлого века, публикации по данному вопросу немногочисленны и представляют описания отдельных клинических случаев [7–20] или обзоры с их анализом [21, 22].

Целью нашей работы явилось изучение спектра офтальмологических проявлений алкаптонурии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено офтальмологическое обследование 9 пациентов: 5 взрослых в возрасте от 39 до 64 лет (3 женщины, 2 мужчин) и 4 детей в возрасте от 3 до 6 лет (3 мальчика и 1 девочка) с подтвержденным диагнозом «алкаптонурия». Офтальмологическое обследование включало визометрию, рефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию с мидриазом и фоторегистрацию выявленных изменений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При биомикроскопии у всех взрослых пациентов выявлены двусторонние изменения конъюнктивы и склеры в области глазной щели паралимбально, выраженность которых варьировала и коррелировала с возрастом. У 3 пациентов старше 60 лет наблюдалась коричнево-черная пигментация склер и коричневатые отложения в конъюнктиве (рис. 1), у пациентов в возрасте 39 и 50 лет отложения были более бледными (желтовато-коричневыми) и менее протяженными (рис. 2).

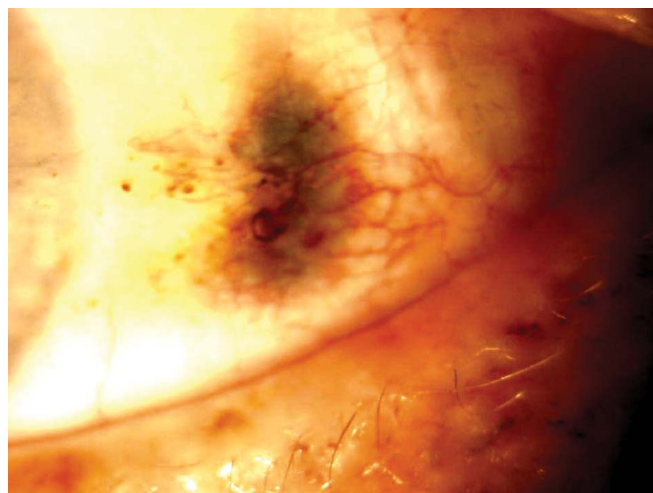


Рис. 1. Пациент Ш., 64 года. Иссиня-черная пигментация склеры и коричневые отложения в конъюнктиве у лимба в области глазной щели, извитость и расширение сосудов конъюнктивы в зоне депозитов

Fig. 1. Patient Sh., 64 years old. Blue-black pigmentation of the sclera and brown deposits in the conjunctiva near the limb in the region of the palpebral fissure, tortuosity and dilatation of the conjunctival vessels in the deposit area

Следует отметить, что минимальные отложения желтоватого пигмента в конъюнктиве у лимба обнаружены у 1 из 4 детей (девочка 6 лет).

У всех пациентов наблюдались извитость и расширение сосудов конъюнктивы в зонах конъюнктивальных и эписклеральных депозитов (рис. 1, 2). При этом выраженность сосудистых изменений коррелировала с интенсивностью отложений. Кроме того, у пациентов старше 60 лет отмечались точечные коричневатые отложения в лимбе и в роговице у лимба в области глазной щели (рис. 3). Интересно отметить, что у 3 из 5 взрослых пациентов наблюдались мелкие пигментные невусы и глыбки пигмента в радужке (рис. 4). Каких-либо других изменений, обусловленных алкаптонурией, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, изменения со стороны глаз возникают у 2/3 пациентов с алкаптонурией и обычно наблюдаются в возрасте старше 25 лет (25–54 года, в среднем — $40,6 \pm 9,8$ года) [22]. Однако описан случай охроноза конъюнктивы у ребенка 14 лет, возникший до появления других симптомов заболевания [5]. Таким образом, наблюдаемый нами охроноз конъюнктивы у девочки 6 лет является наиболее ранним глазным проявлением, описанным в литературе.

Типичным изменением, наблюдаемым у 82,5 % пациентов с поражением глаз, является пигментация склеры и эписклеры. Интенсивность пигментации варьирует от желтовато-коричневой до иссиня-черной. Изменения, как правило, являются симметричными и локализуются паралимбально в области глазной щели. Выделяют

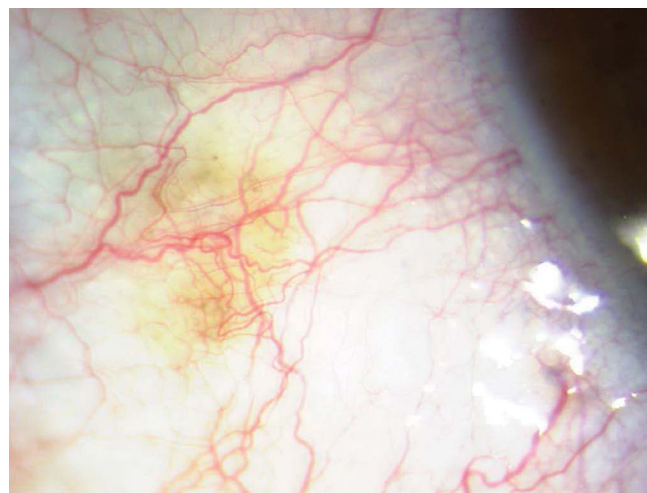


Рис. 2. Пациентка М., 50 лет. Желто-коричневая пигментация склеры у лимба в области глазной щели, извитость и расширение сосудов конъюнктивы в зоне депозитов

Fig. 2. Patient M., 50 years old. Yellow-brown pigmentation of the sclera near the limb in the region of the palpebral fissure, tortuosity and dilatation of the conjunctival vessels in the deposit area

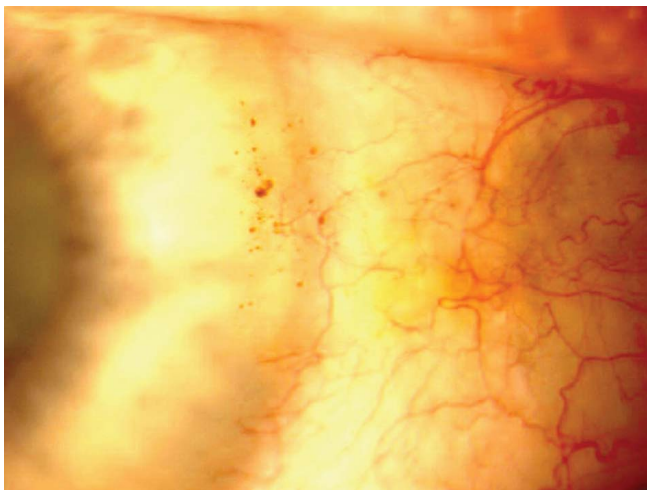


Рис. 3. Пациент Ш., 64 года. Отложения коричневого пигмента в роговице у лимба, черная пигментация склеры и коричневые отложения в конъюнктиве у лимба в области глазной щели, извитость и расширение сосудов конъюнктивы в зоне депозитов

Fig. 3. Patient Sh., 64 years old. Deposits of brown pigment in the cornea near the limb, black pigmentation of the sclera and brown deposits in the conjunctiva near the limb in the region of the palpebral fissure, tortuosity and dilatation of the vessels of the conjunctiva in the deposit area

4 основных типа отложений пигмента, которые наблюдаются изолированно или в комбинации: 1) маленькие червеобразные или трубчкообразные пигментные депозиты; 2) коричневые, напоминающие пингвекулу; 3) пятнообразные и 4) пластинчатые структуры [11, 22]. В зонах пигментации склеры, как правило, отмечается расширение сосудов и отложение пигментных депозитов в конъюнктиве.

Пигмент может также накапливаться в лимбе и в роговице (на уровне Боуменовой мембраны) в области глазной щели в виде коричневых депозитов, напоминающих «капли масла», что является патогномоничным симптомом, встречается в 75 % случаев «глазных» проявлений алкаптонурии и наблюдалось у наших пациентов в возрасте старше 60 лет.

Кроме того, описано несколько случаев у пациентов с охронозом быстро прогрессирующего астигматизма, обусловленного истончением роговицы в области лимба на фоне отложения пигментных депозитов [9, 12]. Единичными наблюдениями являются отложения пигмента в углу передней камеры, в радужке, на задней поверхности хрусталика и в стекловидном теле, коричневая пигментация сетчатки и диска зрительного нерва [22].

Имеются также описания острого переднего увеита, открытоугольной глаукомы, макулярной эпиретинальной мембраны и окклюзии центральной вены сетчатки у пациентов с алкаптонурией [7, 11, 16], однако эти случаи, очевидно, являются сочетанием заболеваний.

Изменения со стороны глаз чаще выявляют у пациентов с уже диагностированной алкаптонурией. Однако описано значительное количество случаев, в которых

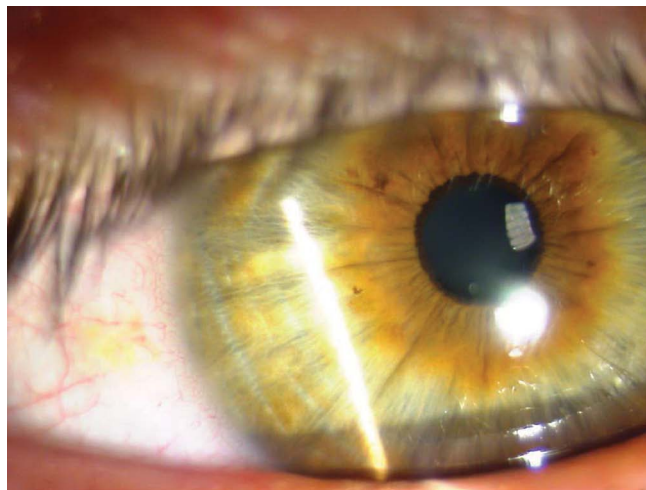


Рис. 4. Пациент В., 39 лет. Желтая пигментация склеры у лимба в области глазной щели, мелкие пигментные невусы и глыбки пигмента в радужке

Fig. 4. Patient V., 39 years old. Yellow pigmentation of the sclera near the limb in the region of the palpebral fissure, small pigmented nevi and lumps of pigment in the iris

характерные отложения пигмента были первым обнаруженным симптомом, позволившим поставить правильный диагноз заболевания [8, 10, 11, 13, 16].

Отложение пигмента в конъюнктиве, склере и роговице, за исключением редких случаев развития роговичного астигматизма, не влияет на остроту зрения и при отсутствии дискомфорта не требует лечения.

В случаях выявления пигментации склеры и конъюнктивы и при отсутствии установленного диагноза алкаптонурии дифференциальный диагноз следует проводить, в первую очередь, с доброкачественными и злокачественными новообразованиями: невусом конъюнктивы, меланозом глаза, увеальной меланомой. Новообразования, как правило, бывают односторонними, голубой невус и приобретенный меланоз — плоскими. Ключевым симптомом алкаптонурии является повышение уровней ГТК в плазме и в моче. При затруднении с диагностикой целесообразно проведение биопсии образования [10, 17, 22].

Возможно также развитие экзогенного охроноза, возникающего при контакте с такими веществами, как гидроксихлорохин, ртуть, резорцинол, фенол, пикриновая кислота. При этом данные анамнеза указывают на контакт с повреждающим агентом, а изменения роговицы и конъюнктивы возникают только в зоне воздействия.

Дифференциальный диагноз также следует проводить с болезнью Аддисона, а при выявлении пигмента в углу передней камеры — с синдромом дисперсии пигмента, однако при этих заболеваниях не наблюдается отложение пигмента в роговице. Описаны также единичные случаи ошибочной диагностики у пациентов с охронозом субконъюнктивальной паразитарной инвазии [14].

Таким образом, изменения глаз являются одним из наиболее частых и ранних клинических проявлений алкаптонурии, типичные из них — пигментация склеры, конъюнктивы и роговицы у лимба. Мы наблюдали 6 случаев характерных проявлений офтальмоохроноза — у всех взрослых пациентов в возрасте 39 лет и старше и у 1 из 4 детей. При этом интенсивность и протяженность изменений коррелировала с возрастом пациентов, то есть с длительностью заболевания. По нашим данным, наиболее ранним «глазным» проявлением алкаптонурии является пигментация конъюнктивы, затем возникает пигментация склеры, а позже — роговицы.

Офтальмологическое обследование — неинвазивный информативный метод, который способен помочь в ранней постановке диагноза и, следовательно, назначении соответствующей симптоматической и поддерживающей терапии, что способствует улучшению качества жизни пациента, а также в проведении дифференциальной диагностики, оценке динамики заболевания и эффективности проводимой терапии.

УЧАСТИЕ АВТОРОВ:

Кузин А.В. — дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
Денисова Е.В. — сбор и обработка материала, написание текста статьи, подготовка статьи к публикации.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Nemethova M., Radvanszky J., Kadasi L., Ascher D.B., Pires D.E.V., Blundell T.L., Porfirio B., Mannoni A., Santucci A., Milucci L., Sestini S., Biolcati G., Sorge F., Aurizi C., Aquaron R., Alsou M., Lourenço C.M., Ramadevi K., Ranganath L.R., Gallagher J.A., van Kan C., Hall A.K., Olsson B., Sireau N., Ayoob H., Timmis O.G., Le Quan Sang K.H., Genovese F., Imrich R., Rovinsky J., Srinivasaraghavan R., Bhadraraj S.K., Spiegel R., Zatkova A. Twelve novel HGD gene variants identified in 99 alcaptonuria patients: focus on 'black bone disease' in Italy. *European Journal of Human Genetics*. 2016;24:66–72. DOI: 10.1038/ejhg.2015.60
- Taylor A.M., Wlodarski B., Prior I.A., Wilson P.J.M., Jarvis J.C., Ranganath L.R., Gallagher J.A. Ultrastructural examination of tissue in a patient with alcaptonuric arthropathy reveals a distinct pattern of binding of ochronotic pigment. *Rheumatology*. 2010;49(7):1412–1414. DOI: 10.1093/rheumatology/keq027
- Phornphutkul C., Introne W.J., Perry M.B., Bernardini I., Murphey M.D., Fitzpatrick D.L., Anderson P.D., Huizing M., Anikster Y., Gerber L.H., Gahl W.A. Natural history of alcaptonuria. *N Engl J Med*. 2002;347(26):2111–2121. DOI: 10.1056/NEJMoA021736
- Ozmaneva R., Guran O., Karatosun V., Gunal I. Total knee arthroplasty in ochronosis: a case report and critical review of the literature. *Ekleml Hastalik Cerrahisi* 2013;24(3):169–172. DOI: 10.5606/ehc.2013.36
- Gucev Z.S., Slaveva N., Laban N., Danilovski D., Tasic V., Pop-Jordanova N., Zatkova A. Early-onset ocular ochronosis in a girl with alcaptonuria (AKU) and a novel mutation in homogentisate 1,2-dioxygenase (HGD). *Prilozi*. 2011;32(1):305–311.
- Ranganath L.R., Milan A.M., Hughes A.T., Dutton J.J., Fitzgerald R., Briggs M.C., Bygott H., Psarelli E.E., Cox T.F., Gallagher J.A., Jarvis J.C., van Kan C., Hall A.K., Laan D., Olsson B., Szamosi J., Rudebeck M., Kullenberg T., Cronlund A., Svensson L., Junstrand C., Ayoob H., Timmis O.G., Sireau N., Le Quan Sang K.H., Genovese F., Braconi D., Santucci A., Nemethova M., Zatkova A., McCaffrey J., Christensen P., Ross G., Imrich R., Rovinsky J. Suitability of nitisinone in alcaptonuria 1 (SONIA 1): an international, multicentre, randomised, open-label, no-treatment controlled, parallel-group, dose-response study to investigate the effect of once daily nitisinone on 24-h urinary homogentisic acid excretion in patients with alcaptonuria after 4 weeks of treatment. *Ann Rheum Dis* 2016;75(2):362–367. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206033
- Bacchetti S., Zeppieri M., Brusini P. A case of ocular ochronosis and chronic open-angle glaucoma: merely coincidental? *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:631–632. DOI: 10.1111/j.1600-0420.2004.00288.x
- Ben Rayana N., Chahed N., Khochtali S., Ghorbel M., Hamdi R., Rouis M., Bouajina I., Ben Hadj Hamida F. Ocular ochronosis. A case report. [Article in French] *J Fr Ophtalmol*. 2008;31(6 Pt 1):624.
- Cheskes J., Buettner H. Ocular manifestations of alcaptonuric ochronosis. *Arch Ophthalmol*. 2000;118:724–725. DOI: 10.1001/archophth.118.5.724
- Chévez Barrios P., Font R.L. Pigmented conjunctival lesions as initial manifestation of ochronosis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(7):1060–1063. DOI: 10.1001/archophth.122.7.1060
- Damarla N., Linga P., Goyal M., Tadisina S.R., Reddy G.S., Bommisetti H. Alcaptonuria: A case report. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(6):518–521. DOI: 10.4103/ijo.IJO_337_16
- Ehongo A., Schrooyen M., Pereleux A. Important bilateral corneal astigmatism in a case of ocular ochronosis. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2005;(295):17–21 (In French).
- Felbor U., Mutsch Y., Grehn F., Müller C.R., Kress W. Ocular ochronosis in alcaptonuria patients carrying mutations in the homogentisate 1,2-dioxygenase gene. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(6):680–683. DOI: 10.1136/bjo.83.6.680
- Hackethal U., Busse H., Seitz H.M., Gerding H. Vermiform conjunctival structures. *Ophthalmologie*. 2004;101(6):626–628 (In German). DOI: 10.1007/s00347-003-0865-4
- Himmel S., Adelstein N. Ocular Ochrochosis with Alcaptonuria. Report of a case. *Ohio State Med J*. 1967;63(7):912–913.
- John S.S., Padhan P., Mathews J.V., David S. Acute anterior uveitis as the initial presentation of alcaptonuria. *J Postgrad Med*. 2009;55:35–37. DOI: 10.4103/0022-3859.48438
- Kampik A., Sani J.N., Green W.R. Ocular ochronosis. Clinicopathological, histochemical, and ultrastructural studies. *Arch Ophthalmol*. 1980;98(8):1441–1447. DOI: 10.1001/archophth.1980.01020040293017
- Rohrbach J.M., Röck D. Ocular Ochrochosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(16):286. DOI: 10.3238/arztebl.2018.0286a
- Söker Cakmak S., Çevik R., Aksünger A., Unlü K., Ava S. Ocular ochronosis: A case report and clinical findings. *Acta Ophthalmol. Scand*. 2002;80(3):340–342.
- Wilke A., Dapunt O., Steverding D. Image of the month. Bluish-black pigmentation of the sclera and the aortic valve in a patient with alcaptonuric ochronosis. *Herz*. 2010;35(1):41. DOI: 10.1007/s00059-010-3301-y
- Carlson D.M., Helgeson M.K., Hiatt J.A. Ocular ochronosis from alcaptonuria. *J Am Optom Assoc*. 1991;62(11):854–856.
- Lindner M., Bertelmann T. On the ocular findings in ochronosis: a systematic review of literature. *BMC Ophthalmol*. 2014 Jan 30;14:12. DOI: 10.1186/1471-2415-14-12

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Денисова Екатерина Валерьевна
кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей
ул. Садовая-Черногызская ул., 14/19, Москва, 105962, Российская Федерация

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой»
Кузин Александр Васильевич
кандидат медицинских наук, доцент кафедры ревматологии
ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Российская Федерация
Каширское шоссе, 34а, Москва, 115522, Российская Федерация

ABOUT THE AUTHORS

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases
Denisova Ekaterina V.
PhD, Senior Research Officer of the children's eye pathology department
Sadovaya-Chernogyzskaya str., 14/19, Moscow, 105062, Russian Federation

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education
V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology
Kuzin Alexandr V.
PhD, Associate Professor
Barrikadnaya str., 2/1, p. 1, Moscow, 125993, Russian Federation
Kashirskoe highway, 34A, Moscow 115522; Russian Federation