ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ: СВЯЗЬ ФАКТОРАМИ НПВП РИСКОМ

Мустафаева Шаргия Ахмадовна – ассистент
Бухарский Государственный Медицинский Институт (Бухара, Узбекистан)

Резюме. *В статье представлены данные о частоте встречаемости хронической болезни почек при ревматоидном артрите. Поражение почек – это частое явление у пациентов с ревматологическими заболеваниями, а также может развиваться либо из–за самого заболевания либо вторичного к лекарствам, используемом при лечении. Определение характера почечных повреждений требует правильной интерпретации клинической ситуации, результатов лабораторных и инструментальных методов исследования, а также тесного междисциплинарного сотрудничества ревматолога, нефролога и клинического патоморфолога. Для купирования боли у пациентов с ревматоидным артритом, часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При ревматоидном артрите возникновение хронической болезни почек зависит, прежде всего, продолжительность заболевания и характера воспалительного процесса. Проблема поражения почек при ревматоидном артрите мало изучена и требует дальнейших исследований.*

Ключевые слова: *ревматоидный артрит; нестероидные противовоспалительные препараты; α1–микроглобулин; хроническое поражение почек.*

РЕВМАТОИД АРТРИТДА БУЙРАК ШИКАСТЛАНИШИ: НЯҚД ХАВФ ОМИЛЛАРИ БИЛАН БОҒЛИҚЛИК

Мустафаева Шаргия Ахмадовна – ассистент
Бухоро Давлат Тиббиёт Институти (Бухоро, Ўзбекистон)

Аннотация. *Мақолада ревматоид артритда сурункали буйрак касаллиги ҳақида маълумотлар келтирилган. Буйрак шикастланиши ревматологик касалликларга чалинган беморларда тез–тез учрайдиган ҳодиса бўлиб, касалликнинг ўзи ёки даволашда ишлатиладиган дорилар туфайли ривожланиши мумкин. Буйрак шикастланишининг табиатини аниқлаш клиник вазиятни, лаборатория ва инструментал тадқиқот усулларининг натижаларини тўғри талқин қилишни, шунингдек ревматолог, нефролог ва клиник патологнинг яқин фанлараро ҳамкорлигини талаб қилади. Ностероид яллиғланишга қарши дорилар (NSAID) кўпинча ревматоид артритли беморларда оғриқни йўқотиш учун ишлатилади. Ревматоид артритда сурункали буйрак касаллигининг пайдо бўлиши биринчи навбатда касалликнинг давомийлиги ва яллиғланиш жараёнининг табиатига боғлиқ. Ревматоид артритда буйрак шикастланиши муаммоси кам ўрганилган ва қўшимча тадқиқотларни талаб қилади.*

Калит сўзлар: *ревматоид артрит; ностероид яллиғланишга қарши дорилар; α1–микроглобулин; буйракнинг сурункали шикастланиши.*

KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATOID ARTHRITIS: ASSOCIATION WITH NSAID RISK FACTORS

Mustafayeva Shargiya Axmadovna – assistant
Bukhara State Medical Institute (Bukhara, Uzbekistan)

Resume. *The article presents data on the incidence of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. Kidney damage is a common occurrence in patients with rheumatological diseases, and can also develop either due to the disease itself or secondary to the drugs used in the treatment. Determining the nature of renal damage requires a correct interpretation of the clinical situation, the results of laboratory and instrumental research methods, as well as close interdisciplinary cooperation of a rheumatologist, a nephrologist and a clinical pathologist. Nonsteroidal anti–inflammatory drugs (NSAIDs) are often used to relieve pain in patients with rheumatoid arthritis. In rheumatoid arthritis, the occurrence of chronic kidney disease depends primarily on the duration of the disease and the nature of the inflammatory process. The problem of kidney damage in rheumatoid arthritis has been little studied and requires further research.*

Keywords: *rheumatoid arthritis; nonsteroidal anti–inflammatory drugs; α1–microglobulin; chronic kidney damage.*

В научной среде ревматоидный артрит (РА) позиционируется как центральная, ключевая проблема современной ревматологии, так как успехи в изучении этиологии, патогенеза и лечения этой болезни оказывают большое влияние на развитие не только ревматологии, но и

медицины в целом [E.D. Harris, 1997; Я.А. Сигидин, Г.В. Лукина, 2001; Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, 2008].

РА имеет потенциально неблагоприятный прогноз, так как нет методов, позволяющих добиться его полного излечения [А.И. Вялков и соавт., 2001; Е.Л. Насонов, 2002]. Тем не менее, современная многокомпонентная и агрессивная патогенетическая фармакотерапия позволяет индуцировать и консолидировать ремиссию, однако ее использование требует решения сложных задач раннего достоверного диагноза, прогноза течения болезни и предвидения возможных неблагоприятных лекарственных реакций.

Ревматоидный артрит (РА) является самым частым аутоиммунным заболеванием человека [Сигидин Я.А. и соавт., 2004] и занимает одно из ведущих мест среди болезней костно–мышечной системы и соединительной ткани по своей медицинской и социальной значимости. Особенностью РА является прогрессирующее течение, которое приводит к генерализации патологического процесса с вовлечением новых суставов и внесуставных структур, формированием необратимых изменений, приводящих к быстрой инвалидизации больных, характерно также снижение восприимчивости к проводимой терапии [Олюнин Ю.А., 2010].

Распространенность РА составляет около 0,7%. Ежегодная заболеваемость – приблизительно 0,02%. Частота поражения почек при РА по данным разных авторов, колеблется от 35 до 73% [1], при этом основную роль играет лекарственное воздействие.

Почечные проявления могут варьировать от бессимптомных поражений до развития терминальной почечной недостаточности, требующей почечно–заместительной терапии; они имеют огромную прогностическую значимость, требуют конкретной терапевтической стратегии, обусловливают более высокую смертность. Нефролог и ревматолог играют ключевую роль в введение таких пациентов: в ранней верификации диагноза, определении стратегии лечения, назначении соответствующих методов лечения в острой стадии заболевания и долгосрочном ведении таких больных.

Поражение почек либо может быть вызвано непосредственным воздействием системного аутоиммунного заболевания, либо быть результатом осложнений или побочных эффектов используемой терапии [4].

Одним из наиболее тяжелых висцеральных проявлений РА, является нефропатия, которая занимает особое место, поскольку остается фактором, определяющим не только тяжесть течения и прогноз заболевания, но и его исход. Причины возникновения нефропатии при РА разнообразны: поражение почек может быть одним из проявлений или осложнением заболевания (вторичный амилоидоз), а также являться результатом медикаментозной терапии [Шулутко Б.И., 1993; Bacon P.A., 1997; Батюшин М.М. и соавт., 2009].

Термин НПВП был введен в клиническую практику в 1949 г. после получения доказательств противовоспалительных свойств стероида – фенилбутазона. Препараты, имевшие другую химическую структуру и способность оказывать противовоспалительное действие, подобное стероидам, стали назвать нестероидными [20].

В основе механизма действия препаратов класса НПВП лежит способность блокировать синтез простагландинов (ПГ) вследствие инактивации фермента циклооксигеназы (ЦОГ), что позволяет специфически влиять на развитие воспаления и болевого синдрома [42]. За это открытие J.R. Vane в 1982 г. был удостоен Нобелевской премии в области медицины. [29].

Существует три типа ингибиторов ЦОГ.

К первой группе относят ацетилсалициловую кислоту, которая ингибирует фермент необратимо путем ковалентной модификации реакции ацетилирования. Инактивация ЦОГ в безъядерных тромбоцитах активно применятся в кардиологии у больных ИБС.

Вторая группа – неспецифические (неселективные) НПВП – взаимодействует с точкой приложения ЦОГ и инактивируют обе его изоформы (ЦОГ–1 и ЦОГ–2). Ингибирование последней является основой для эффектов: жаропонижающего, противовоспалительного, а также болеутоляющего. Инактивация ЦОГ–1 может влиять на сосудистый гемостаз и снижать способность афферентных и эфферентных артериол к прямой и ЦАМФ–опосредованной вазодилятации, что существенным образом может нарушать функцию почек [19].

Третья группа НПВП –специфические (селективные) ингибиторы ЦОГ–2 (коксибы), были разработаны для замены неселективных препаратов с целью снижения побочных действий [33].

Клинически неспецифическая почечная патология диагностируется в случае выраженных изменений в моче и крови, хотя при патологических исследованиях удается выявить поражение почек более, чем в половине случаев.

Мочевой протеом является потенциальным источником информации при заболеваниях почек [26]. По данным протеомного анализа в образце мочи может присутствовать от 900 до 2500 различных белков и полипептидов [30]. В лабораторной практике принято оценивать суммарную экскрецию всех белков с мочой – протеинурию. Суммарная концентрация белков в моче – важный диагностический показатель, который входит в рутинный анализ мочи, в то же время,

оценка протеинурии не дает ответа на некоторые вопросы, например, о локализации повреждения нефрона. В настоящей работе мы дополнили анализ протеинурии идентификацией высокомолекулярных [трансферрин (Trf), иммуноглобулин G (IgG)] и низкомолекулярных [α1–микроглобулин (α1–МГ), β2–микроглобулин (β2–МГ)] белков, мочевая экскреция которых может отражать два основных варианта протеинурии – нарушение проницаемости гломерулярного фильтра и снижение реабсорбции в канальцах [43,7].

Повышение экскреции с мочой альбумина, альфа – 1 микроглобулина и бета 2–микроблобулина позволяет выявить почечную патологию на ранних этапах ее развития [32,37,44]. Следует отметить, что по достоверности результатов этот метод, по данным литературы, сопоставим с таким сложными инструментальными и лабораторными методиками, как динамическая сцинтиграфия почек и исследование скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока [40,5,6]. С другой стороны, определение уровней экскреции низкомолекулярных белков – метод неинвазивный, практически независящий от пола, возраст и состояния пациента, в связи с чем его легко использовать в качестве скрининг – теста для ранней диагностики нефропатий.

Для выявления почечной патологии на доклиническом этапе и уточнения ее характера следует использовать методы определения экскреции низкомолекулярных белков с мочой.

Альбумин является негликозилированным белком с молекулярным весом 66000 Д (66 кД), а диаметр его молекул значительно меньше диаметра пор базальной мембраны почечного клубочка (3.6 и 7,0 нм), однако их одноименные заряды приводят к взаимному отталкиванию и предотвращают потерю белка. Уменьшение заряда почечного фильтра при его деструкции приводит к нарастанию альбуминурии. Экскреция альбумина с мочой в пределах 30–300 мг/сут называется микроальбуминурия (МАУ) и рассматривается в настоящее время как доступный и ранний маркер патологических изменений базальной мембраны. Метод основан на реакции между поликлональными антиальбуминовыми антителами и антигеном исследуемого образца с образованием комплекса антиген– антитело. Исследуется суточная моча, которая центрифугируется в течение 10 мин при скорости 800 и более об/мин. При высоком содержании альбумина моча разводится 0,9 % раствора хлорида натрия. Экскреция альбумина с мочой в норме не должна превышать 30 мг/сут [31,2].

В настоящее время медицине известно огромное количество состояний, проявляющихся развитием болей и требующих применения обезболивающих средств. Таким образом, систематический прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может не только затормозить диагностику заболевания, сопровождающегося болевым синдромом, но и привести к развитию других, более серьезных заболеваний. Одним из серьезных побочных эффектов длительного и бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных препаратов является, наряду с поражением желудочно–кишечного тракта, поражение почек.

По данным литературы, выраженные побочные эффекты со стороны почек зарегистрированы при использовании циклоспорина, солей золота и D–пеницилламина, в то время как метотрексат (МТ, в иммуносупрессивных дозах), азатиоприн, противомолярийные препараты, сульфасалазин, лефлуномид, этанерцепт и инфликсимаб не обладали значимой нефротоксичностью [27].

Безусловно, наибольшее количество исследований посвящено развитию лекарственной нефропатии при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), от применения которых в ближайшем будущем вряд ли удастся отказаться. Токсичность НПВП

определяется прежде всего их селективностью. Ранее предполагалось, что изоформа циклооксигеназы (ЦОГ) регулирует физиологические эффекты простагландинов.

В то время как увеличение уровня ЦОГ 2–го типа в тканях происходит при воспалительных процессах. Все это послужило основой для создания новой генерации селективных НПВП (с–НПВП), обладающих всеми положительными сторонами неселективных НПВП (н–НПВП), но меньшей токсичностью.

Однако в дальнейшем было показано, что ЦОГ2 постоянно синтезируется в различных отделах нефрона и его метаболиты играют существенную роль в функционировании как клубочка, так и канальцевого аппарата почки [17,14], а основной причиной нефротоксичности является снижение тканевой концентрации простагландинов, которые синтезируются обеими изоформами ЦОГ [15, 41]. Так, в экспериментах на животных и в исследованиях у здоровых добровольцев выявлено, что в условиях сниженного потребления натрия ингибиторы ЦОГ2 повышают артериальное давление, снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), создавая тем самым предпосылки для развития как острой, так и хронической нефротоксичности [24, 25].

Известно, что скорость клубочковой фильтрации снижается с возрастом. Так, по мнению R.C. Harries частота развития НПВП–нефропатии возрастает в 10 раз у лиц старше 65 лет [8].

Другие исследователи считают, что поражение почек у пожилых пациентов в отсутствие

таких факторов риска, как гиповолемия, предшествующая почечная недостаточность и другие, встречается редко [28].

Прежде всего, к фармакокинетическим особенностям, влияющим на токсичность НПВП, относится период их полувыведения (T1/2). В зависимости от этого все НПВП делятся на ≪короткоживущие≫ (T1/2<6 ч) и ≪длительноживущие≫ (T1/2>6 ч). Отмечено, что более длительная циркуляция препарата в крови связана с пролонгированием терапевтического эффекта (что, несомненно, является большим плюсом при лечении хронической боли), однако это же свойство создает предпосылки для усиления токсических эффек тов НПВП [9]. Особую осторожность при назначении ≪длительноживущих≫ препаратов нужно соблюдать у пациентов с уже имеющимся функциональным дефектом почек. Данная особенность нашла отражение в рекомендациях по ведению пациентов с хронической болью и хронической болезнью почек [3].

К основным эффектам НПВП на организм человека можно отнести обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Неблагоприятное прогностическое значение поражения почек при ревматоидном артрите (РА) активно привлекает внимание исследователей в последние годы [11]. Те или иные клинические варианты вовлечения почек в патологический процесс при ревматоидном артрите отмечаются у большинства пациентов [38]. Описаны различные варианты поражения почек при ревматоидном артрите, в частности, гломерулонефрит, амилоидоз, васкулит, а также ятрогенные формы (анальгетические тубулопатии, мембранозная нефропатия и др.) [39, 36].

Термин НПВП был введен в клиническую практику в 1949 г. после получения доказательств о наличии противовоспалительных свойств стероида фенилбутазона. Препараты, имевшие другую химическую структуру и способность оказывать противовоспалительное действие, подобное стероидам, стали назвать нестероидными [35].

Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функцио!шрующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности [Sihvonen S. et al., 2004; Шилов Е.М., 2008], что обуславливает важность своевременной диагностики поражения почек при РА и начала терапии.

Ранним признаком поражения почек является микроальбуминурия

(МАУ), хорошо изучена у больных сахарным диабетом и рассматриваемая в качестве диагностического критерия начальной диабетической нефропатии [Poulsen P.L. et al., 1999; Gross J.L. et al., 2005], а также при сердечно–сосудистой патологии [Klausen K.P. et al., 2006; Trie F. et al., 2006; Мухин Н.А. и соавт. 2009; Сорокин Е.В., 2010]. Исследования экскреции альбумина с мочой при РА и развивающемся амилоидозе единичны, их результаты противоречивы, что определяет актуальность проблемы изучения ранних маркеров повреждающих почек при этой патологии.

Почечные осложнения, у пациентов регулярно принимающих НПВП, встречаются часто [10, 12]. Почечные проявления при использовании НПВП могут варьировать в широких пределах. Описано развитие болезни минимальных изменений, мембранозной нефропатии, тубулоинтерстициального нефрита с нефротическим синдромом, острого канальцевого некроза. Менее опасные, однако, более частые побочные явления со стороны почек – задержка жидкости, повышение артериального давления, развитие отеков и гиперкалиемия [23]. Данные о влиянии НПВП на прогрессирование и развитие хронической болезни почек противоречивы. Так, в длительном когортном исследовании не отмечалось функциональных изменений у пациентов, принимавших НПВП, по сравнению с контрольной группой [16]. По данным метаанализа, лишь использование высоких доз НПВП сопровождалось увеличением риска прогрессирования почечной недостаточности [18].

По мнению ряда авторов, способность регулировать локальную гемодинамику нефрона и водно–электролитный баланс на уровне его канальцев обусловлена паракринной ролью ПГ, на синтез которых влияет данная группа препаратов [21]. Поскольку НПВП – это гетерогенная группа лекарственных средств, в пределах одного класса и даже доз одного препарата могут возникать различные эффекты, включая побочные [13]. Так, низкие дозы аспирина проявляются на уровне тромбоцитов портальной циркуляции и обладают более высокой избирательностью в отношении фермента ЦОГ–1, высокие дозы аспирина – блокируют обе изоформы.

Актуальным остается вопрос о времени, необходимом для развития нефротоксических эффектов. Некоторые авторы считают, что под НПВП–нефропатией следует понимать только те изменения, которые развиваются при злоупотреблении анальгетиками, т.е. употребление анальгетика должно быть ежедневным на протяжении не менее 5 лет при общей дозе 3000 условных единиц, где одна единица – это одна таблетка [34].

Другие рассматривают в качестве поражения почек все возможные клинические проявления НПВП–нефропатии по времени возникновения: острую почечную недостаточность (ОПН), которая развивается в течение нескольких часов от начала приема НПВП, острый тубулоинтерстициальный нефрит – через 2–18 месяцев в со-

четании с папиллярным некрозом и хронический интерстициальный нефрит – после приема НПВП в течение нескольких лет [22].

Повышение экскреции с мочой альбумина, альфа 1 – микроглобулина и бета 2– микроглобулина позволяет выявить почечную патологию на ранних этапах ее развития. Экскреция альбумина с мочой в пределах 30–300 мг/сут, называемая микроальбуминурией (МАУ), рассматривается как доступный и ранний маркер патологических изменений базальной мембраны. Повышенная экскреция микроглобулинов с мочой при сохранной функциональной способности почек и нормальном уровне их в крови свидетельствует о нарушении канальцевых функций нефрона.

Поражение почек – это частое явление у пациентов с ревматологическими заболеваниями, а также может развиваться либо из–за самого заболевания либо вторичного к лекарствам, используемом при лечении. Для купирование боли у пациентов с ревмотоидным артритом, часто используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). При ревматоидном артрите возникновение хронической болезни почек зависит, прежде всего, продолжительность заболевания и характера воспалительного процесса.

Таким образом, даже непродолжительный прием высоких доз НПВП может привести к ОПН. Картина же ХПН, развивается при длительном приеме анальгетиков, и патогенез данной нефропатии связан с медленно прогрессирующим некрозом почечных сосочков. Проблема поражения почек при ревматоидном артрите мало изучена и требует дальнейших исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1.Akhmadovna M. S. Reasons for the Development of Morphostructural Changes in Kidney Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis //Vital Annex: International Journal of Novel Research in Advanced Sciences. – 2022. – Т. 1. – №. 5. – С. 396–401.

2.Bianchi S., Bigazzi R., Campese V.M. Mikroalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophisiology. And therapeutic implications // Am.J.Kidney Dis. 1999; 34 (5): 973–995

3.Cline DM. Chronic pain: evaluation and treatment in the emergency department. In: Greenfield RH, editor. Managing Pain and End–of–Life Issues. Atlanta: AHC Media LLC; 2007. P. 67–84.

4.Dolgih S.V., Vorobieva O.A., Mazurov V.I. The specialties of the renal damage in connective tissue diseases and systemic vasculitis (literature review). Nefrologia. 2009;13(2):35–41. doi: 10.24884/1561–6274–2009–13–2–35–41

5.Everaert K., Delenghe J.,Vande Wiel C. Urirnary alpha1–mikroglobulin detectsuropathy.A prospective study in 183 urological patients// clim.Chem.Lb.1998;36 (5): 309–315.

6.Fede. C., Conti G., Cimenz R., Ricca M. N– acetyl–beta–D– glucosaminidase and beta 2 – microglobulin: prognostic markers in idiopathic nephrotik syndrome // J.nephrol. 1999; 12 (1): 51–55.

7.Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy. Int J Nephrol 2016; 2016: 4647685. doi: 10.1155/2016/4647685

8.Griffi M.R., Yared A., Waynea A.R. Non–steroidal anti–infl ammatory drugs and acute renal failure in elderly persons //Am. J. Ehidemiol. 2000. Vol. 151.10.P. 488–496;

9.Henry D, Page J, Whyte I, et al. Consumption of non–steroidal anti–inflammatory drugs and the development of functional renal impairment in elderly subjects. Results of a case–control study. Br J Clin Pharmacol. 1997 Jul;44(1):85–90.

10.Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E. et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. //Am J Kidney Dis. 2014; 63:206–13. doi: 0.1053/j.ajkd.2013.08.010

11.Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. Am J Kidney Dis 2014;63(2): 206–213

12.Jonson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti–infl ammatory drugs affect blood pressure? A meta–analysis //Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121. P. 289–300;

13.Jonson A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti–infl ammatory drugs affect blood pressure? A meta–analysis //Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121. P. 289–300;

14.Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase–2 inhibition in the kidney. Kidney Int. 2002 Apr;61(4): 1210–9.

15.Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase–2 inhibition in the kidney. Kidney Int. 2002 Apr;61(4): 1210–9.

16.Kholmurodovich U.F. Liver Fibrosis–Modern Methods of Diagnostics and Drug Correction //Central asian journal of medical and natural sciences. – 2021; 2(2)158–167.

17.Кц mhoff M, Grone HJ, Klein T, et al. Localization of cyclooxygenase–1 and –2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. Am J Physiol. 1997 Apr;272 (4 Pt 2):F460–8.

18.Lewis S.C., Langman M.L., Laporte J.R. et al. Dose–response relationships between individual nonaspirin nonsteroidal anti–inflammatory drugs (NANSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta–analysis based on individual patient date //Br. J. Clin. Pharmacol. 2002. Vol. 54. P. 320–326;

19.Lydford S., McKechnie K., Dougall I.Pharmacological studies on prostanoid receptors in the rabbit isolated saphenous vein: a comparison with the rabbit isolated ear artery // Br. J. Pharmcol. 1996. Vol. 117. P. 13–20.

20.Morilend L. et al. Management of rheumatoid arthritis: the historical context // J. Rheumatol. 2001.Vol. 286. № 6. P. 1431–1452.

21.Morilend L. et al. Management of rheumatoid arthritis: the historical context //J. Rheumatol. 2001. Vol. 286. № 6. P. 1431–1452.

22.Pedersen A.K., FitzGerald G.A. Dose–related kinetics of aspirin. Presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase // N. Engl. J. Med. 1984. Vol. 311. P. 1206–1211.

23.Pope J.E., Anderson J.J., Felson D.T. A meta–analysis of the effect of nonsteroidal anti–inf lammatory drugs on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. P. 477–484.

24.Rodriguez F, Llinas MT, Gonzalez JD, et al. Renal changes induced by a cyclooxygenase–2 inhibitor during normal and low sodium intake. Hypertension. 2000 Aug;36(2): 276–81.

25.Rossat J, Maillard M, Nussberger J, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase–2inhibition in normotensive salt–depleted subjects. Clin Pharmacol Ther. 1999 Jul; 66(1):76–84.

26.Santucci L, Bruschi M, Candiano G et al. Urine Proteome Biomarkers in Kidney Diseases. Limits, Perspectives, and First Focus on Normal Urine. Biomark Insights 2016; 11: 41–48

27.Schiff MH, Whelton A. Renal toxicity associated with disease–modifying antirheumatic drugs used for the treatment of rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum. 2000 Dec;30(3):196–208.

28.Szalat A., Krasilnikov I., Bloch A. et al. Acute renal failure and interstitial nephritis in a patient treated with rofecoxib: case report and review of the literature //Arthritis Rheum. 2004. Vol. 51. № 4. P. 670–673.

29.Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as the mechanism of action for aspirin–like drugs // Nature New Biol. 1971. Vol. 231. P. 232–235.

30.Weissinger EM, Wittke S, Kaiser T et al. Proteomic patterns established with capillary electrophoresis and mass spectrometry for diagnostic purposes. Kidney Int 2004; 65(6): 2426–2434

31.Арютинов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Микроальбуминурия: клинические аспекты и пути медикаментозной коррекции // Клиническая фармокол. Терапия. 1999; 3: 23– 28

32.Арютюнов Г.П., Чернявская Т.К., Лукичева Т.И. и др. Микроальбуминурия: клинические аспекты и пути медикаментозной коррекции// Клиническая фармокол. Терапия 1999;3: 23–28.

33.Белоусов Ю.Б., Грацинская А.Н. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис) // Фарматека. 2008. № 2. С. 10–15.

34.Белоусов Ю.Б., Грацинская А.Н. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис) //Фарматека. 2008. № 2. С. 10–15.

35.Белоусов ЮБ, Грацинская АН. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис). Фарматека 2008;(2):10–15

36.Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Садовничая НА. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулонефропатиями различного генеза. Кубанский научный медицинский вестник 2012:4:37–42 [Gasanov MZ, Batyushin MM, Terent'ev VP, Sadovnichaya NA. Osobennosti proteomnogo zerkala mochi pacientov s glomerulonefropatiyami razlichnogo geneza. Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik 2012:4:37–42

37.Дедов И.И., Мухим Н.А., Пальцев М.А. Ферментурия как маркер доклинической стадии диабетической нефропатии. Тер.арх.1089;12: 73–76.

38.Демидова НВ, Гусева ИА, Каратеев ДЕ. Клинико–иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита. Тер арх 2010; 5:71–77 [Demidova NV, Guseva IA, Karateev DE. Kliniko–immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita. Ter arh 2010; 5:71–77

39.Жигалов СА, Марасаев ВВ, Бажина ОВ. Гломерулярные поражения почек при ревматоидном артрите. Клин нефрол 2013; 6:42–45 [Zhigalov SA, Marasaev VV, Bazhina OV. Glomerulyarnye porazheniya pochek pri revmatoidnom artrite. Klin nefrol 2013; 6:42–45

40.Лебедева М.В., Балкаров И.М., Лукичева Т.И. Клиническое и диагностическое значение определения микроальбилинемии и активности кальцевого фермента N– ацетил–бета –D–глюкозаминидазы (NAG) у пациентов с гиперурикозурией // Тер.арх. 1998;416–20.

41.Мустафаева Ш. А. Функционально–Морфологическое Состояние Клеток Почек У Больных Ревмотоидным Артритом //AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 22–27.

42.Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов.Клинические рекомендации // Русский медицинский журнал. 2006. № 25. С. 1769–1778.

43.Пролетов ЯЮ, Саганова ЕС, Галкина ОВ и др. Роль некоторых биомаркеров в оценке характера хронического повреждения почек у пациентов с первичными гломерулопатиями. Нефрология 2013; 1:60 – 69 [Proletov YAYU, Saganova ES, Galkina OV i dr. Rol' nekotoryh biomarkerov v ocenke haraktera hronicheskogo povrezhdeniya pochek u pacientov s pervichnymi glomerulopatiyami. Nefrologiya 2013; 1: 60 – 69

44.Трусов В.В., Филимонов Н.А., Казакова И.А. Клиническое значение радочек иоиммунологического определения бета2– микроглобулина у больных с патологией почек // Тер. Арх.1988; 4:16–20.