

**ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ**

Мустафаева Ш.А., Саидова М.М.

Бухарский государственный медицинский институт

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, используемому 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; α 1-микроглобулин; хроническое поражение почек.

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, обуславливают более высокую смертность. Нефролог и ревматолог играют ключевую роль в введении 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; Васон Р.А., 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 называть 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 применяется 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 вазодилатации, 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 [α 1-микроглобулин (α 1-МГ), β 2-микроглобулин (β 2-МГ)] белков, мочевого 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-микроглобулина 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 независимый 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-пенициллина, 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 ($T_{1/2}$). В зависимости от этого все НПВП делятся на «короткоживущие» ($T_{1/2} < 6$ ч) и «длительноживущие» ($T_{1/2} > 6$ 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 эффектов 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 называть нестероидными [35].

Исходом ревматоидной нефропатии является развитие нефросклероза, уменьшение числа функционирующих нефронов с формированием хронической почечной недостаточности [Sihvonon 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 сочетании с папиллярным некрозом и хронический интерстициальный нефрит – после приема НПВП в течение нескольких лет [22].

Выводы:

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, используемому при лечении. 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.

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.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ:

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, pathophysiology. 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. Urinary alpha1-mikroglobulin detects uropathy. 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 nephrotic 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., Wayne A.R. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons // *Am. J. Epidemiol.* 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-inflammatory 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-inflammatory 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. Kuffner 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 (NNSAIDs) and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data // *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. Pharmacol.* 1996. Vol. 117. P. 13–20.

20. Morilend L. et al. Management of rheumatoid arthritis: the historical context // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28. № 6. P. 1431–1452.

21. Morilend L. et al. Management of rheumatoid arthritis: the historical context // *J. Rheumatol.* 2001. Vol. 28. № 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-inflammatory 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-2 inhibition 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 фармакол. 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 фармакол. 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. *Kubanskiy nauchnyy medicinskiy 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 почек pri revmatoidnom artrite. *Klin nefrol* 2013;6:42-45

40.Лебедева М.В.,Балкаров И.М., Лукичева Т.И. Клиническое и диагностическое значение определения микроальбуминемии 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 Ревматоидным 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.