

## Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек

Н.В. Чеботарева, С.В. Гуляев, Т.В. Андросова, Л.Ю. Милованова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), кафедра внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета, Москва, Россия

### Аннотация

Настоящий обзор посвящен характеристике факторов риска поражения почек у больных ревматоидным артритом (РА). Согласно данным исследований последних лет, хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с РА отмечается достоверно чаще, чем у пациентов без РА, и тесно связана с риском сердечно-сосудистых осложнений и высокой летальностью. Помимо влияния общепопуляционных факторов риска ХБП, независимым предиктором снижения скорости клубочковой фильтрации  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у больных РА является активность самого заболевания. Также рассмотрены возможные морфологические варианты и механизмы поражения почек. Внедрение фармакотерапии базисными противовоспалительными и инновационными генно-инженерными и таргетными препаратами в последние годы изменило течение и исходы РА, включая частоту и структуру почечных проявлений.

*Ключевые слова:* ревматоидный артрит, амилоидоз, хронический гломерулонефрит, хроническая болезнь почек, базисная терапия.

*Для цитирования:* Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., Милованова Л.Ю. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. *Терапевтический архив.* 2019; 91 (5): 129–133. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000255

## Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis patients: prevalence, risks factors, histopathological variants

N.V. Chebotareva, S.V. Guliaev, T.V. Androsova, L.U. Milivanova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Department of Internal, Occupational diseases and Rheumatology, Moscow, Russia

The present review is focused on risk factors of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis (RA). According to recent data, the chronic kidney disease (CKD) in RA patients is more often than at patients without RA. It is closely associated with risk of cardiovascular disease and high mortality. Besides of general population risk factors of CKD, the activity of the disease is independent predictors of reduction in glomerular filtration rate less than 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>. In the review, histopathological variants and mechanisms of CKD on basis of international experience are also considered. Suppression of inflammation by basic therapy of RA and biological therapy have changed outcomes RA, prevalence, and structure of kidney involvement in recent years.

*Keywords:* rheumatoid arthritis, amyloidosis, chronic glomerulonephritis, chronic kidney disease, basic therapy.

*For citation:* Chebotareva N.V., Guliaev S.V., Androsova T.V., Milivanova L.U. Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis patients: prevalence, risks factors, histopathological variants. *Therapeutic Archive.* 2019; 91 (5): 129–133. DOI: 10.26442/00403660.2019.05.000255

БПВП – базисные противовоспалительные препараты  
ГИБП – генно-инженерные биологические препараты  
ИЛ – интерлейкин  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛНПН – липопротеины низкой плотности  
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты  
РА – ревматоидный артрит

РКИ – рандомизированные клинические исследования  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации  
СРБ – С-реактивный белок  
ФНО-α – фактор некроза опухоли-α  
ХБП – хроническая болезнь почек  
ХС – холестерин

Ревматоидный артрит (РА) является хроническим иммуновоспалительным (аутоиммунным) заболеванием, характеризующимся прогрессирующей деструкцией суставов, системным воспалением внутренних органов и широким спектром коморбидных заболеваний, связанных как с хроническим воспалением, так и с нежелательными лекарственными реакциями. Заболеваемость РА составляет приблизительно 40/100 000. Распространенность болезни отмечают около 1% в европейской популяции, но, по различным данным, она варьирует от 0,1 до 5% [1–3]. Несмотря на появление широкого спектра инновационных лекарственных препаратов, существенно улучшающих прогноз заболевания, сохраняется риск различных осложнений, в том числе поражения почек [4–6]. Развитие хронической болезни почек (ХБП) со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ)  $<60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

у пациентов с РА отмечается достоверно чаще, чем у пациентов без РА. Так, в одном из исследований установлено, что распространенность ХБП среди пациентов с РА составляет 24,5% [7]. В работе L.J. Hickson и соавт. за 20 лет наблюдения частота развития ХБП среди больных РА с исходно нормальной СКФ составила 25,1% [6]. В США распространенность ХБП при РА составляет 13,3%, что в 2 раза превышает таковую в общей популяции [8]. По данным исследований, проведенных в Российской Федерации, частота ХБП у больных РА варьирует от 20,3 до 43,6% [9–11].

В работе А.П. Реброва и соавт. изучены ранние маркеры почечного повреждения у 301 больного РА, при этом 44,5% больных на момент обследования имели различные изменения в анализах мочи при нормальной величине СКФ (I стадия ХБП), у 20,3% наблюдалось снижение СКФ

<60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> (ХБП III стадии и выше), альбуминурия выявлена у 76% пациентов с РА без предшествующих заболеваний почек, маркеры канальцевой дисфункции – у 82% больных РА [11]. Накопленные данные свидетельствуют, что вовлечение почек при РА влияет на прогноз больных, особенно учитывая тесную связь ХБП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений и общей смертности [5–7, 12, 13]. Таким образом, проблема развития ХБП и ассоциированных с ней факторов риска при РА имеет высокую актуальность в настоящее время и продолжает изучаться.

## Факторы риска поражения почек при РА

В отличие от некоторых других иммуновоспалительных ревматических заболеваний, в частности антинейтрофильные цитоплазматические антитела ассоциированного системного васкулита, системной красной волчанки, поражение почек, патогенетически связанное с развитием основного заболевания, мало характерно для РА. Одним из наиболее частых факторов развития ХБП при РА является лекарственная нефротоксичность, обусловленная широким назначением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), а также некоторых базисных противовоспалительных препаратов (БПВП) [14]. Так, по данным 18-месячного рандомизированного клинического исследования (РКИ) MIDAL, в который вошли 34 700 пациентов с РА, снижение функции почек привело к отмене диклофенака 150 мг в сутки и эторикоксиба 90 и 60 мг у 1, 0,4 и 2,3% больных соответственно [15]. В 20-месячном РКИ PRECISION, включившем 24 081 больного РА, почечные осложнения отмечены на фоне приема цефекоксиба у 0,7%, напроксена – у 0,9%, ибупрофена – у 1,1% больных [16]. Поскольку применение различных НПВП является независимым фактором прогрессирования ХБП и снижения СКФ <30 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> при РА, уменьшение потребности в приеме НПВП у больных РА может рассматриваться как одна из основных задач фармакотерапии в соответствии с современной концепцией «Лечение до достижения цели» – «Treat to Target» [17].

В то же время важным аспектом возможного прогрессирования ХБП при РА является неадекватная коррекция по величине СКФ дозы БПВП, которые выводятся через почки. Так, согласно данным ретроспективного исследования MATRix, посвященного изучению влияния различных препаратов на риск развития ХБП у больных РА, повышение уровня сывороточного креатинина обнаружено у 19% из 129 обследованных пациентов. Среди них у 20 и 15% больных выявлена II и III стадия ХБП соответственно. При этом большинство (90%) пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> получали как минимум одно лекарство, требующее коррекции дозы, и 70% больных – потенциально нефротоксичный препарат. При этом у половины больных, получавших метот-

рексат, не было выполнено необходимой коррекции дозы в соответствии с уровнем клубочковой фильтрации [18].

Помимо лекарственной нефротоксичности предикторами ХБП являются общепопуляционные факторы риска – сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, дислипидемия, нарушения углеводного обмена [19]. В частности, к факторам, провоцирующим развитие острого почечного повреждения при применении НПВП, помимо предшествующей ХБП относят артериальную гипертензию, гиповолемию и хроническую сердечную недостаточность, а также сопутствующее применение некоторых лекарственных средств [диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, аминогликозидов] [20].

В работе отечественных авторов также установлено влияние артериальной гипертензии наряду с гипергликемией и повышением холестерина сыворотки крови у больных РА с ХБП [9, 10]. Тяжелая артериальная гипертензия, курение и злоупотребление алкоголем рассматриваются как независимые факторы риска развития ХБП у больных РА и в популяции. По мнению некоторых авторов, мужчины, страдающие РА, более предрасположены к развитию ХБП, чем женщины, что может быть связано с более высокой распространенностью этих факторов риска среди мужчин [7].

Помимо общепопуляционных факторов риска, не менее значимый вклад в развитие ХБП при РА вносит активность хронического воспаления, выявлена взаимосвязь между активностью заболевания и степенью снижения СКФ [21]. Кроме того, ранние маркеры почечного повреждения – альбумин и β<sub>2</sub>-микроглобулин, в моче определяются у больных с более высокой активностью заболевания и системными проявлениями РА [11].

Наиболее частым клиническим проявлением поражения почек при РА является протеинурия, что свидетельствует о развитии амилоидоза или гломерулонефрита, однако снижение СКФ может развиваться и в отсутствие мочевого синдрома [22, 23]. Еще в 1987 г. М. Воерс и соавт. опубликовали исследование, в котором в биоптатах почек 132 больных РА у 120 (91%) выявлен нефросклероз, который авторы связывали с наличием у пациентов артериальной гипертензии. Однако полученные корреляции между степенью нефросклероза и длительностью РА позволили предположить, что существуют механизмы, обеспечивающие непосредственное влияние хронического воспаления при РА на развитие нефросклероза [24]. Так, при РА показано, что персистирующий высокий уровень С-реактивного белка (СРБ) как минимум в течение 6 мес, так же как интерлейкин (ИЛ) 6 и фактор некроза опухоли-α (ФНО-α), является независимым предиктором снижения СКФ <60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> [21, 25]. В работе отечественных авторов у больных РА с ХБП также выявлены более высокие значения СРБ, связанные с длительностью и активностью хронического воспаления [26].

У пациентов с высоким уровнем СРБ обсуждаются различные механизмы прогрессирования ХБП. В частности, повышение СРБ может быть ассоциировано с другими факторами риска ХБП – повышением артериального давления, высоким уровнем глюкозы и липидов, ожирением. С другой стороны, показано, что СРБ может откладываться в эндотелии клубочков и тубулярном эпителии, вызывая

### Сведения об авторах:

*Гуляев Сергей Викторович* – к.м.н., доцент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

*Андросова Татьяна Витальевна* – к.м.н., ассистент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

*Милованова Людмила Юрьевна* – д.м.н., проф., каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

### Контактная информация:

*Чеботарева Наталья Викторовна* – д.м.н., доцент, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического фак-та ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); тел.: 8(905)543-42-50; e-mail: natasha\_tcheb@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2128-8560

## Варианты поражения почек при РА

### Гломерулонефрит

- Мезангиальный
- IgA-нефропатия
- Мембранозная нефропатия
  - лекарственная
  - нелекарственная

Болезнь минимальных изменений

Фокальный сегментарный гломерулосклероз

### Интерстициальный нефрит

- НПВП

### Папиллярный некроз

- медикаменты

Ревматоидный васкулит

Амилоидоз

ХБП в рамках

- Артериальной гипертензии
- Сахарного диабета
- Обменных нарушений (гиперурикемия и т.д.)

тяжелое воспаление с повышением инфильтрации тубулоинтерстиция Т-лимфоцитами и макрофагами с повышением продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул [27–29]. Повышение уровня СРБ в сыворотке крови больных РА может усиливать механизмы эндотелиальной дисфункции, что способствует повреждению афферентных артериол и сопровождается внутриклубочковой гипертензией [30, 31].

## Варианты поражения почек при РА

Спектр почечной патологии, лежащей в основе ХБП при РА, достаточно широк, что связано с возможностью поражения различных структур почек, в частности почечных клубочков, сосудов, канальцев и почечного интерстиция (см. таблицу). При этом характер и выраженность мочевого синдрома, а также клинические проявления нефропатии не всегда четко коррелируют с определенным морфологическим вариантом поражения почек, что в большинстве случаев требует проведения биопсии почки и морфологической верификации диагноза. Наиболее частыми морфологическими формами поражения почек при РА являются амилоидоз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, минимальные изменения и интерстициальный нефрит, в том числе обусловленный приемом НПВП [32, 33].

Долгие годы лидирующую позицию среди всех вариантов нефропатии у больных РА занимал вторичный амилоидоз почек, что в первую очередь было связано с недостаточным контролем воспалительной активности болезни [34–38]. Установлено, что развитие вторичного АА-амилоидоза при РА связано с гиперпродукцией предшественника амилоида – сывороточного белка острой фазы воспаления (serum amyloid A – SAA), который синтезируется в гепатоцитах под воздействием провоспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1). Наиболее частыми клиническими проявлениями амилоидоза почек при РА являются изолированная протеинурия, нефротический синдром и при неэффективности лечения – формирование почечной недостаточности. Развитие амилоидоза почек чаще ассоциировано с многолетним течением РА (более 17 лет), что отличает его от других типов поражения почек, в частности от мембранозной нефропатии или мезангиальных форм нефрита, которые развиваются значительно

раньше [33]. Несмотря на то, что частота вторичного амилоидоза уменьшается в настоящее время, пациенты с длительным хроническим воспалением по-прежнему находятся в группе риска развития амилоидоза. Активная терапия, направленная на подавление воспаления, может привести к уменьшению отложения амилоида в ткани почки [39, 40]. Так, по данным Финского регистра в период с 1995 по 2008 г. у больных, страдающих вторичным амилоидозом в рамках РА, лечение метотрексатом сопровождалось уменьшением количества терминальных стадий ХБП [41].

Расширение возможностей фармакотерапии в последние годы привело к некоторому изменению структуры поражения почек при РА. Однако по результатам морфологического исследования биоптатов почек хронический гломерулонефрит встречается так же часто, как и амилоидоз [42].

По данным морфологических исследований биоптатов почек у 21 – 36% больных РА выявляют мезангиальный гломерулонефрит и у 7–12% пациентов – IgA нефропатию [32]. Предполагается, что важным фактором мезангиальной пролиферации может быть повышение ИЛ-6, типичное для больных РА, так как повышение ИЛ-6 также выявлено у больных с мезангиальными формами хронического гломерулонефрита [43].

Еще в 1973 г. M.I. Salomon и соавт. описали 18 случаев РА с поражением почек. По результатам морфологического исследования почти у половины отмечена мезангиальная пролиферация [44]. В одном из крупных ретроспективных исследований, включавшем 110 биопсий почек у больных РА, наиболее частыми морфологическими вариантами нефропатии оказались мезангиальный гломерулонефрит (36%), амилоидоз (30%) и мембранозная нефропатия (17%) [33]. Значительно реже встречался фокальный пролиферативный гломерулонефит (4%), болезнь минимальных изменений (3%) и острый интерстициальный нефрит (1%) [45]. Сходное распределение морфологических вариантов нефропатии получено M. Nokano и соавт. при исследовании 158 пациентов с РА и поражением почек [46].

Клиническое течение мезангиального гломерулонефрита характеризуется более мягким течением без нефротического синдрома и развития терминальной почечной недостаточности. В подавляющем большинстве случаев при этом варианте гломерулонефрита выявляют гематурию в сочетании с протеинурией или без таковой. Амилоидоз чаще протекает с нефротическим синдромом. У пациентов с изолированной протеинурией частота амилоидоза, мембранозной нефропатии и мезангиального нефрита приблизительно одинакова [33, 46].

Однако в другом ретроспективном исследовании почечных биоптатов пациентов с РА с протеинурией, нефротическим синдромом и почечной недостаточностью преобладающей (16 из 31) оказалась группа с мембранозной нефропатией. Такая частота мембранозной нефропатии, по видимому, связана с распространенностью терапии препаратами золота и D-пенициллина [47, 48]. Развитие этого варианта поражения почек в отличие от мезангиального гломерулонефрита наблюдается у больных РА с более коротким ( $3,8 \pm 2,9$  года) анамнезом патологии суставов [33].

Наиболее редкими морфологическими вариантами почечной патологии при РА считаются болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз и ревматоидный васкулит сосудов почек. Последний тип поражения, несмотря на свою относительную редкость, прогностически неблагоприятен, поскольку часто сопровождается быстропрогрессирующей почечной недостаточностью, а также сопутствующим поражением других органов, в частности легких [33, 49].

## Роль инновационной терапии в профилактике ХБП при РА

Широкое внедрение метотрексата и наступление эры инновационных таргетных и генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) в лечении РА кардинальным образом изменило течение и исходы заболевания, а также частоту и структуру почечных проявлений, связанных с высокой воспалительной активностью РА. В нескольких работах, включая два мета-анализа, показан эффект ГИБП (прежде всего ингибиторов ФНО- $\alpha$ ) и БПВП (в основном метотрексата) у больных РА как для снижения сердечно-сосудистого риска, так и риска ХБП [12, 50–53]. Применение ингибиторов ФНО- $\alpha$  и метотрексата ассоциируется с увеличением концентрации общего холестерина (ХС), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и в большей степени ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), что улучшает отношение общего ХС/ХС ЛПВП. Вместе с тем, по данным отечественных авторов, на фоне лечения другого ГИБП, ингибитора ИЛ-6 тоцилизумаба, снижение воспалительной активности РА сопровождается повышением концентрации ХС и ХС ЛПНП, увеличением толщины комплекса интима—медиа сонных артерий и в некоторых случаях появлением атеросклеротических бляшек [54].

В ретроспективном когортном исследовании, включавшем 70 больных РА, среди пациентов, леченных ингибиторами ФНО- $\alpha$ , функция почек длительно оставалась стабильной [12]. У пациентов с РА и амилоидозом назначение ингибиторов ФНО- $\alpha$  приводило к одновременному снижению белков острой фазы и протеинурии [55–57]. В исследовании японских авторов на большом клиническом материале, включившем 20 757 больных РА, установлено, что назначение ГИБП уменьшает риск почечного поражения и значительно замед-

ляет прогрессирование ХБП, хотя спектр патологии почек, причины ХБП в этом исследовании не оценивались [50].

Обсуждается благоприятное воздействие ГИБП, включая анти-В-клеточный препарат ритуксимаб, на эндотелиальную функцию, метаболизм липидов и инсулинорезистентность как с помощью прямого воздействия (путем прерывания воспаления и эндотелиальной дисфункции), так и опосредованно (через изменение метаболизма липидов, углеводов и т.д.), что может снижать риск развития ХБП у больных РА [58].

## Заключение

Поражение почек при РА может быть связано с воздействием двух основных факторов: активности хронического воспаления и нефротоксичности лекарственных препаратов, используемых для лечения основного заболевания. В последние годы наблюдается патоморфоз поражения почек при РА с уменьшением частоты вторичного амилоидоза, что связано с прогрессом в фармакотерапии. Представляется несомненным тот факт, что появление эффективных средств воздействия на воспалительную активность РА, в частности метотрексата и ГИБП, в сочетании с современной терапевтической стратегией «Лечение до достижения цели» – «Treat to Target», способствует уменьшению частоты ХБП у больных РА за счет лучшего контроля активности болезни и уменьшения использования нефротоксичных медикаментов. Но же время в патогенезе ХБП при РА сохраняют свое значение кардиоваскулярные и метаболические факторы риска, в частности артериальная гипертензия, липидные нарушения, которые могут способствовать развитию нефросклероза через активацию неиммунных механизмов прогрессирования ХБП.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Waldburger JM, Firestein GS. Rheumatoid arthritis: B. Epidemiology, pathology, and pathogenesis. In: Klippel JH (ed). *Primer on the Rheumatic Diseases*, 13th edn. New York, NY: Springer, 2008:122-132.
2. Carmona L, Cross M, Betal W. Rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2010;24:733-74.
3. Etiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In: Firestein GS, Kelley WN (eds). *Kelley's Textbook of Rheumatology*, 8th edn. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier, 2009:1035-86.
4. Насонов Е.Л. Фармакотерапия ревматоидного артрита: новая стратегия, новые мишени. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(4):409-19 [Nasonov EL. Pharmacotherapy of rheumatoid arthritis: a new strategy, new targets. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(4):409-19 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-409-419>
5. Listing J, Kekow J, Manger B, et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis*. 2015;74:415-21.
6. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:206-13.
7. Tokoroayama T, Ando M, Setoguchi K, Tsuchiya K, Nitta K. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;0:1-8. doi: 10.1093/ndt/gfw315
8. Foster MC, Rawlings AM, Marrett E, et al. Potential effects of reclassifying CKD as a coronary heart disease risk equivalent in the US population. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:753-60.
9. Оранский С.П. Хроническая болезнь почек при ревматоидном артрите: ассоциация с сердечно-сосудистым риском. *Фундаментальные исследования*. 2013;12(2):285-8 [Oransky SP. Chronic kidney disease in rheumatoid arthritis: an association with cardiovascular risk. *Basic research*. 2013;12(2):285-8 (In Russ)].
10. Батюшин М.М., Выставкина Е.А. Факторы риска развития и прогрессирования хронической болезни почек у больных ревматоидным артритом. *Современные проблемы науки и образования*. 2011;5 [Batyushin MM, Vyshkina EA. Risk factors for the development and progression of chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis. *Modern problems of science and education*. 2011;5 (In Russ.)]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4871>
11. Ребров А.П., Тяпкина М.А., Волошинова Е. В. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом. *Лечащий врач*. 2012;4:40-2 [Rebrov AP, Tyapkina MA, Voloshinova EV. Sub-clinical kidney damage in patients with rheumatoid arthritis. *Lechaschi Vrach*. 2012;4:40-2 (In Russ.)].
12. Kim HW, Lee CK, Cha HS, Choe JY, Park EJ, Kim J. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int*. 2015;35(4):727-34. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4
13. Chiu HY, Huang HL, Li CH, Chen HA, Yeh CL, Chiu SH, Lin WC, Cheng YP, Tsai TF, Ho SY. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One*. 2015;25,10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508
14. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Мартынов А.И., Яхно Н.Н., Арутюнов Г.П., Алексеева Л.И., Абузарова Г.Р., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Копенкин С.С., Лиля А.М., Лапина Т.Л., Новикова Д.С., Попкова Т.В., Ребров А.П., Скоробогатых К.В., Чичасова Н.В. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56:1-29 [Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, Martynov AI, Yakhno N.N., Arutyunov GP, Alekseeva LI, Abuzarova GR, Evseev MA, Kukushkin ML, Kopenkin SS, Lila AM, Lapina TL, Novikova DS, Popkova TV, Rebrov AP, Skorobogatikh KV, Chichasova NV. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Rheumatology Science and Practice*. 2018;56:1-29 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>
15. Cannon C, Curtis S, FitzGerald G, et al. Cardiovascular outcomes with etoricoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis in the Multinational Etoricoxib and Diclofenac Arthritis Long-term (MEDAL) programme: a randomised comparison. *Lancet*. 2006;368(9549):1771-81. doi: 10.1016/S0140-6736(06)69666-9

16. Nissen SE, Yeomans ND, Solomon DH, et al. Cardiovascular Safety of Celecoxib, Naproxen, or Ibuprofen for Arthritis. *N Engl J Med*. 2016 Dec 29;375(26):2519-29. doi: 10.1056/NEJMoa1611593. Epub 2016 Nov 13
17. Möller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A. Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. *Ann Rheumatic Disease*. 2013;74. <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204078>
18. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, Launay-Vacher V, Rozenberg S, Mai Ba CU, Bourgeois P, Deray G. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:350-4.
19. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE, et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:206.
20. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005 Mar;45(3):531-9. doi: 10.1053/j.ajkd.2004.12.005
21. Kochi M, Kohagura K, Shiohira Y, Iseki K, Ohya Y. Inflammation as a Risk of Developing Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis. *PLOS ONE*. 2016. doi: 10.1371/journal.pone.016022
22. Toblli JE, Beviore P, Di Gennaro F, Madalena L, Cao G, Angerosa M. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int J Nephrol*. 2012;546039. doi: 10.1155/2012/546039
23. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *J Amer Med Association*. 2010;303(5):423-9.
24. Boers M, Croonen AM, Dijkmans BA, et al. Renal findings in rheumatoid arthritis: clinical aspects of 132 necropsies. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:658-63.
25. Shankar A, Sun L, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011;80(11):1231-8. doi: 10.1038/ki.2011.283
26. Киселева А.Г., Орлова Г.М., Бердникова И.А., Фереферова Н.М. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом. *Сибирский медицинский журнал*. 2007;7:90-2 [Kiseleva AG, Orlova GM, Berdnikova IA, Ferferova NM. Chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis. *Siberian Medical Journal*. 2007;7:90-2 (In Russ.)].
27. Nakahara C, Kanemoto K, Saito N, Oyake Y, Kamoda T, Nagata M, et al. C-reactive protein frequently localizes in the kidney in glomerular diseases. *Clin Nephrol*. 2001;55(5):365-70.
28. Schwedler SB, Guderian F, Dämmrich J, Potempa LA, Wanner C. Tubular staining of modified C-reactive protein in diabetic chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(11):2300-7.
29. Li Z, Chung ACK, Zhou L, Huang XR, Liu F, Fu P, et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Laboratory Investigation [Article]*. 2011;91(6):837-51. doi: 10.1038/labinvest.2011.42
30. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1780-4.
31. Tapia E, Sánchez-González DJ, Medina-Campos ON, Soto V, Avila-Casado C, Martínez-Martínez CM, et al. Treatment with pyrrolidine dithiocarbamate improves proteinuria, oxidative stress, and glomerular hypertension in overload proteinuria. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;295(5):1431-9. doi: 10.1152/ajprenal.90201.2008
32. Makino H, Yoshinaga Y, Yamasaki Y, et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod Rheumatol*. 2002;12:148-54.
33. Helin HJ, Korpela MM, Mustonen JT, Pasternack AI. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arth Rheum*. 1995;38(2):242-7.
34. Мухин Н.А. Амилоидоз почек: вопросы клиники и патогенеза: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1981 [Mukhin NA. Kidney amyloidosis: issues of the clinic and pathogenesis: Avtoref. diss. ... MD, Moscow, 1981 (In Russ.)].
35. Козловская Л.В. Амилоидоз. *Терапевтический архив*. 1998;6:62-70 [Kozlovskaya LV. Amyloidosis. *Therapeutic Archive*. 1998;6:62-70 (In Russ.)].
36. Саркисова И.А. Факторы риска развития и прогрессирования АА-амилоидоза у больных ревматоидным артритом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2005 [Sarkisova IA. Risk factors for the development and progression of AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis: Avtoref. diss. ... PhD, Moscow, 2005 (In Russ.)].
37. Козловская Л.В., Варшавский В.А., Чегаяева Т.В., Проскурнева Е.П., Рамеев В.В. Амилоидоз: современный взгляд на проблему. *Практическая нефрология*. 1998;2:16-23 [Kozlovskaya LV, Varshavsky VA, Chegaeva TV, Proskurneva EP, Rameev VV. Amyloidosis: a modern view of the problem. *Practical nephrology*. 1998;2:16-23 (In Russ.)].
38. Pollak VE, Pirani CL, Steck IE, Kark RM. The kidney in rheumatoid arthritis: studies by renal biopsy. *Arthritis Rheum*. 1962;5:1-9.
39. Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1991;70:246.
40. Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis*. 1987;46:757.
41. Immonen K, Finne P, Gronhagen-Riska C, Pettersson T, Kautiainen H, Hakala M. Steep decline in the incidence of renal replacement therapy for amyloidosis associated with inflammatory rheumatic diseases. *Scand J Rheumatol*. 2009;38:403.
42. Góis M, Carvalho F, Sousa H, Ferreira AC, Sousa J, Nolasco F. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of 53 renal biopsies. *Port J Nephrol*. 2017. Hypert.31(1).
43. Horii Y, Iwano M, Hirata E, Shiiki M, Fujii Y, Dohi K, Ishikawa H. Role of interleukin-6 in the progression of mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl*. 1993;39:71-5.
44. Salomon MI, Gallo G, Poon TP, Goldbalt MV, Tcherkoff V. The kidney in rheumatoid arthritis. *Nephron*. 1974;12:297310.
45. Ramirez G, Lambert R, Bloomer A. Renal pathology in patients with rheumatoid arthritis. *Nephron*. 1981;29:124-6.
46. Nakano M, Ueno M, Nishi S, Shimada H, Hasegawa H, Watanabe T, Kuroda T, Sato T, Maruyama Y, Arakawa M. Analysis of renal pathology and drug history in 158 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol*. 1998;50:154-60.
47. Yoshida K, Morozumi K, Sunanuma T, Aoki J, et al. Clinicopathological study of nephropathy in patients with rheumatoid arthritis. *Ryuma-chi*. 1991;31:14-21.
48. Nagahama K, Matsushita H, Hara M, Ubara Y, Hara S, Yamada A. Bucillamine induces membranous glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(4):706-12.
49. Horak P, Smrzova A, Krejci K, Tichy T, Zadrzil J, Skacelova M. Renal manifestations of rheumatic diseases. A review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2013;157(2):98-104. doi: 10.5507/bp.2013.042
50. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, Hassan F, Thomas F, Yamagata K, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2018;93(5):1207-16. doi: 10.1016/j.kint.2017.11.025
51. Barnabe C, Martin BJ, Ghali WA. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63(4):522-9. doi: 10.1002/acr.20371
52. Roubille C, Richer V, Starnino T, McCourt C, McFarlane A, Fleming P, Siu S, Kraft J, Lynde C, Pope J, Gulliver W, Keeling S, Dutz J, Bessette L, Bissonnette R, Haraoui B. The effects of tumour necrosis factor inhibitors, methotrexate, non-steroidal anti-inflammatory drugs and corticosteroids on cardiovascular events in rheumatoid arthritis, psoriasis and psoriatic arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(3):480-9. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206624
53. Popkova TV, Novikova DS, Gasparyan AY, Nasonov EL. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Curr Med Chem*. 2015;22:1903-10.
54. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В. и др. Динамика липидных параметров крови у больных ревматоидным артритом на фоне комбинированной терапии тоцилизумабом и метотрексатом в сравнении с монотерапией метотрексатом при 24-недельном наблюдении. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;11(5):510-6 [Udachkina EV, Novikova DS, Popkova TV, et al. Dynamics of blood lipid parameters in patients with rheumatoid arthritis on the background of combined therapy with tocilizumab and methotrexate in comparison with methotrexate monotherapy with 24-week follow-up. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2015;11(5):510-6 (In Russ.)].
55. Fernández-Nebro A, Tomero E, Ortiz-Santamaría V, Castro MC, Olivé A, de Haro M, Portales RG, González-Mari MV, Laffón A, García-Vicuña R. Treatment of rheumatic inflammatory disease in 25 patients with secondary amyloidosis using tumor necrosis factor alpha antagonists. *Am J Med*. 2005;118(5):552-6.
56. Nakamura T, Higashi S, Tomoda K, Tsukano M, Shono M. Effectiveness of etanercept vs cyclophosphamide as treatment for patients with amyloid A amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(11):2064-9. doi: 10.1093/rheumatology/kes190
57. Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, Allano Y, Berenbaum F, Fautrel B, Combe B, Durbach A, Sibilia J, Dougados M, Mariette X. Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum*. 2003;48(7):2019-24.
58. Novikova DS, Popkova TV, Nasonov EL. The effect of anti-B-cell therapy on the development of atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. *Cur Pharm Des*. 2012;18:1512-8.

Поступила 10.02.2019