



Дальневосточный медицинский журнал. 2022. № 3.  
Far Eastern Medical Journal. 2022. № 3.

Обзор литературы  
УДК 616.72-002.77:616.61-084  
10.35177/1994-5191-2022-3-20

## ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ПРИ РЕВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ НЕФРОПРОТЕКЦИИ

Тарас Сергеевич Паневин<sup>1</sup>✉, Наталья Владимировна Воронина<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой, Россия, Москва, Россия  
<sup>1</sup>✉tarasel@list.ru

<sup>2</sup>Дальневосточный государственный медицинский университет, Хабаровск, Россия,  
<http://orcid.org/0000-0002-3284-8108>

**Аннотация.** Поражение почек может являться клиническим проявлением и осложнением терапии ревматических заболеваний. Важность выявления поражения почек при ревматических заболеваниях обусловлена неуклонным прогрессированием почечной патологии при отсутствии адекватного лечения. В то же время нефропротективная терапия может профилировать дальнейшее снижение почечной фильтрации. Перечень препаратов, используемых в кардиологии и нефрологии расширяется. Одной из перспективных групп препаратов, обладающих потенциальным нефро- и кардиопротективным эффектом, является ингибиторы натрийглюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2). В обзоре рассматриваются результаты исследования DAPA-CKD применительно к пациентам с ревматическими заболеваниями.

**Ключевые слова:** хроническая болезнь почек, снижение риска прогрессирования, ревматоидный артрит, подагра, анкилозирующий спондилит, остеоартрит, дапагlifлозин

**Для цитирования:** Паневин Т.С. Поражение почек при ревматических заболеваниях: новые перспективы нефропротекции / Т.С. Паневин, Н.В. Воронина // Дальневосточный медицинский журнал. – 2022. – № 3. – С. 129-136. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-20>.

## KIDNEY DAMAGE IN RHEUMATIC DISEASES: NEW PROSPECTS FOR NEPHROPROTECTION

Taras S. Panevin<sup>1</sup>, Natalya V. Voronina<sup>2</sup>

<sup>1</sup>V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
<sup>1</sup>✉tarasel@list.ru

<sup>2</sup>Far Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia, <http://orcid.org/0000-0002-3284-8108>

**Abstract.** Kidney damage can be a clinical manifestation and complication of the treatment of rheumatic diseases. The importance of detecting kidney damage in rheumatic diseases is explained by steady progression of renal pathology in the absence of adequate treatment. At the same time, nephroprotective therapy can prevent a further decrease in renal filtration. The list of medications used in cardiology and nephrology is expanding. One of the promising groups of medications with a potential nephro- and cardioprotective effects is inhibitors of sodium glucose co-transporter type 2 (iSGLT2). The review discusses the results of the DAPA-CKD study in relation to patients with rheumatic diseases.

**Keywords:** chronic kidney disease, reduced risk of progression, rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, osteoarthritis, dapagliflozin

**For citation:** Panevin T.S. Kidney damage in rheumatic diseases: new prospects for nephroprotection / T.S. Panevin, N.V. Voronina // Far Eastern medical journal. – 2022. – № 3. – P. 129-136. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2022-3-20>.

Поражение почек может являться клиническим проявлением и осложнением терапии ревматических заболеваний, которые являются частым клиническим проявлением системной красной волчанки, некоторых

форм васкулитов и, в ряде случаев, может обуславливать прогноз данных пациентов [10, 11, 13, 29].

Под наднормологическим понятием «хроническая болезнь почек» (ХБП) понимают наличие у пациента



стойких, наблюдаемых не менее трех месяцев, признаков повреждения почек [14, 36]. К ним относят изменения лабораторных показателей крови и мочи, либо патологические признаки, выявленные при инструментальных методах исследования и нефробиопсии. Важным маркером ХБП является расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ), менее 60 мл/мин./1,73м<sup>2</sup>, а также альбуминурия и протеинурия. По данным эпидемиологических исследований ХБП успешнее выявляется с третьей стадии (до 18 %), чем в первой и второй (3,4 %) [17, 29].

Прогрессирование ХБП независимо от нозологических форм заболевания имеет общие механизмы повреждения почек, к которым относят внутр клубочковую гипертензию. По мере прогрессирования нефропатий клубочки постепенно склерозируются. Оставшиеся клубочки будут находиться в состоянии внутр клубочковой гипертензии с целью адаптация оставшихся нефронов на поддержание почечной функции. Наличие стойкой и высокой альбуминурии будут свидетельствовать о формировании тубулоинтерстициального фиброза. При альбуминурии на проксимальные канальцы увеличивается нагрузка по увеличению реабсорбции этого белка. В результате происходит трансформация реабсорбирующих клеток проксимальных канальцев в воспалительные с активным синтезом медиаторов воспаления в интерстиции и клубочках с исходом в фиброз. С нефропротективной целью используют ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [18, 31].

ХБП может сопровождать и наиболее распространенные заболевания костно-суставного аппарата (остеоартрит, анкилозирующий спондилит, подагрический артрит, ревматоидный артрит и др.) [3, 4, 6, 15, 40], поэтому скрининг ХБП необходим уже в дебюте ревматологического заболевания, до назначения лекарственной терапии, особенно у больных с коморбидной патологией (хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, мочекаменной болезнью, сахарным диабетом, обструктивными уропатиями, гломерулопатиями, сердечно-сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом и др.) [14].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые обладают доказанным нефротоксическим действием, назначаются длительно больным анкилозирующим спондилитом. Курсовое назначение НПВП используется при других воспалительных артропатиях. Стойкий мочевого синдром (эритроцитурия и/или лимфоцитурия, микроальбуминурия, протеинурия не более 3 г/сут.), снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин является основанием рассматривать эти изменения в рамках тубулоинтерстициального нефрита (ТИН) [15, 27, 36, 40]. С целью дифференциальной диагностики таким пациентам показана нефробиопсия. Данные анамнеза о приеме НПВП имеют важное значение для определения стратегии лечения. Имеются убедительные исследования, подтверждающие, что своевременная отмена препаратов может уменьшить повреждение

тубулоинтерстиция и даже привести к полной обратимости НПВП-нефропатии. Синергизм нефро- и кардиотоксичности может проявляться при одновременном назначении НПВП и метотрексата [35], поэтому раннее выявление признаков нефротоксичности препаратов на основе мониторинга мочевого синдрома и почечных функций является важной задачей клинициста [5, 11].

Снижение фильтрационной функции почек может наблюдаться у пациентов с остеоартритом (ОА), что также, чаще всего, обусловлено сопутствующим длительным приемом НПВП, мочекаменной болезнью, поэтому важно применять в лечении менее нефротоксичные препараты [2, 3, 4, 16, 19]. Лечение ОА основано на использовании симптом-модифицирующих препаратов медленного действия на основе гликозамигликанов – SYSADOA, а также применения анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При наличии нейропатической боли – некоторых антиконвульсантов (габапентин и прегабалин), миопатическом синдроме – миорелаксантов (толперизона и тизанидина) [13].

Терапия НПВП купирует симптомы ОА (боль, отек), но является паллиативной. Известно, что с возрастом утрачивается способность почечной ткани к репарации, в таких условиях токсическое действие НПВП, ингибиторов ЦОГ, увеличивается и наблюдается дозозависимый эффект нефротоксичности препаратов. Одним из механизмов прямого токсического повреждения интерстициальных клеток метаболитами лекарств является нарушение ковалентных связей белков цитоплазмы и ядер клеток, уменьшение синтеза липидов. К дополнительным факторам нефротоксичности относят блокирование простагландинов как селективными НПВП, ингибирующими ЦОГ-2, так и неселективными НПВП [13, 29].

С целью уменьшения нефротоксичности НПВП при лечении хронической суставной боли у больных ОА возможно использование мелатонина в комбинированных схемах лечения. Снижение суточной дозы НПВП в 2 раза и добавление в схему лечения мелатонина позволяет достичь снижения суставной боли, утренней скованности у больных и снизить активность воспаления ОА у пациентов с высоким риском ухудшения почечной функции на фоне хронического тубулоинтерстициального нефрита [4]. НПВП различаются по степени нефротоксичности. Так, прием диклофенака по поводу болевого синдрома при ОА в течение месяца больными с ТИН с оксалатно-кальцевой кристаллурией приводил к снижению СКФ, нарастанию протеинурии, снижению клиренса мочевой кислоты с развитием вторичной гиперурикемии, увеличению кристаллурии и агрегации оксалатов кальция, что клинически проявлялось дизурией и микрогематурией [4]. Целекоксиб оказывает меньшее повреждающее действие на почки, что характеризуется незначительным, но статистически значимым снижением СКФ. Увеличения протеинурии, изменения клиренса мочевой кислоты и повышением ее в



крови, усиления процессов мембранолиза не отмечалось. Прием больными с ОА коленных суставов и сопутствующей оксалатной нефропатией с 1-2 стадией ХБП не ЦОГ-ингибитора диацереина не вызывал нефротоксические эффекты за период наблюдения (90 дней) [4].

Почки являются классическим органом-мишенью при гиперурикемии. Поражение почек может протекать в четырех клинко-морфологических вариантах: хронического тубулоинтерстициального нефрита, уратного нефролитиаза и острой мочеислой нефропатии (ренального острого почечного повреждения за счет внутриканальцевой обструкции кристаллами мочевой кислоты при стремительном и обильном образовании мочевой кислоты, наиболее часто наблюдаемом на фоне терапии злокачественных новообразований и повышении катаболизма белков) и иммунокомплексном гломерулонефрите [3, 6, 9, 32, 38]. По данным различных исследований поражение почек может иметь место в 25-75 % случаев подагры, в то время как значимое нарушение функции развивается в 40 % случаев [9, 28].

Гиперурикемия является независимым фактором риска развития кардиоваскулярных осложнений в связи развитием атеросклероза почечных артерий и формировании артериальной гипертензии [17] и хронической болезни почек (ХБП) [13, 24]. При подагрическом артрите абдоминальный тип ожирения с дислипидемией, гиперинсулинемией и резистентностью к инсулину, способствуют развитию эндотелиальной дисфункции в почках, развитию артериальной гипертензии [19, 22, 25, 41]. Среди механизмов, приводящих к почечному повреждению непосредственно мочевой кислотой, помимо её кристаллизации в просвете мочевыводящих путей в условиях низкой pH, следует отметить урат-индуцированное аутовоспаление, сопровождающееся оксидативным стрессом, а также увеличением синтеза интерлейкина-1 и MCP-1. Основными клетками, страдающими от повреждения, являются тубулоциты. Таким образом, уратная нефропатия реализуется в виде тубулоинтерстициального нефрита. Другими факторами, увеличивающими риск почечного повреждения при подагре, являются мужской пол, длительный приём нестероидных противовоспалительных препаратов в рамках купирования суставного синдрома, а также диабетическая нефропатия у больных с сахарным диабетом 2 типа, который у пациентов с подагрой встречается значимо чаще по сравнению с общей популяцией [11]. В 30-40 % случаев подагрическая нефропатия является первым признаком почечной «маски» подагры и развития атипичного для подагры суставного синдрома (поражения крупных суставов, артралгии [1, 18]. Поражение почек при подагре может носить иммунологический характер, у ряда больных (примерно 18 %) может быть выявлен иммунокомплексный гломерулонефрит [6].

К редко диагностируемым врачами заболеванию суставов относят болезнь депонирования кристаллов пирофосфата кальция (пирофосфатной артропатии),

при которой поражение почек может иметь место в рамках вторичного гиперпаратиреоза [8].

При ревматоидном артрите поражение почек имеет различный генез. Имеет значение активность заболевания с высоким уровнем белков острой фазы воспаления и большой длительность заболевания. Развитие ХБП при РА встречается достоверно чаще по сравнению с общей популяцией. По данным различных исследований встречаемость ХБП колеблется от 20 до 45 % [22, 40]. Среди вариантов поражения почек при РА выделяют наиболее часто встречающийся амилоидоз с постепенным развитием нефротического синдрома и неуклонно нарастающей почечной недостаточностью, различные типы гломерулонефритов (мембранозный или мембранозно-пролиферативный) и гломерулонефриты в рамках ревматоидного васкулита, НПВП-ассоциированный тубулоинтерстициальный нефрит, нефроангиосклероз и фиброз как исход артериальной гипертензии, сопутствующего сахарного диабета [11].

Согласно результатам отечественного исследования, проведённого в Клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева среди 180 пациентов с РА частота ХБП у больных РА составила 19,7 %. Факторами риска развития ХБП 3 стадии и выше у больных РА являлись возраст, наличие и тяжесть АГ, нарушение липидного обмена, а также высокие показатели активности болезни – СОЭ, СРБ, индекса DAS28-COЭ и длительность РА. Среди морфологических вариантов поражения почек наиболее часто встречался амилоидоз (50,0 %), который ассоциирован с большей длительностью заболевания и повышенным уровнем СРБ. ХГН выявлялся в 30,4 % случаев, при этом преобладали мезангиальные формы гломерулонефрита. Тубулоинтерстициальный нефрит определялся в 19,6 % случаев. У 31 (36,0 %) из 86 больных выявлено изолированное снижение скорости клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин. [15]. Результаты данного исследования подтверждают важную роль не иммунных факторов – возраста, АГ и нарушений липидного обмена в развитии ХБП при РА. Вовлечение поражения почек при РА влияет на прогноз, особенно учитывая рено-кардиальные взаимодействия, увеличивающие риск кардиоваскулярной смертности. В связи с этим актуален вопрос о предотвращении развития и прогрессирования ХБП при ревматоидном артрите. Отмечен положительный эффект при применении ГИБП (в основном ингибиторов ФНО) и БПВП (в первую очередь метотрексата) у больных РА в плане снижения кардиоваскулярного риска, а также риска развития ХБП [11, 22, 26]. Важное место во вторичной профилактике ХБП играют блокаторы системы РААС – ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов АТ-II.

Поражение почек при системных заболеваниях соединительной ткани (системная красная волчанка, системные васкулиты, тромботическая микроангиопатия, антифосфолипидный синдром) имеет свои клинко-морфологические и патогенетические осо-

бенности поражения клубочков и интерстиция. Склеродермическая почка характеризуется развитием окклюзионной и тромботической васкулопатии. Прогрессирующие иммуновоспалительные изменения в почках при системных заболеваниях закономерно приводят к ухудшению функции почек и развитию терминальной почечной недостаточности (ТПН). Прогноз 10-летней почечной выживаемости при активной патогенетической терапии системных заболеваний, по данным разных авторов, составляет от 28 до 52 % [13]. Важность выявления поражения почек при ревматических заболеваниях обусловлена неуклонным прогрессированием почечной патологии при отсутствии адекватного лечения, в то же время нефропротективная терапия может профилактировать дальнейшее снижение почечной фильтрации.

В то же время перечень препаратов, используемых в кардиологии и нефрологии расширяется. Одной из перспективных групп препаратов, обладающих потенциальным нефро- и кардиопротективным протективным эффектом, является ингибиторы натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ2) [21, 23, 26].

Ингибиторы SGLT2/иНГЛТ-2 (sodium-glucose transport protein 2, натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа) или глифлозины, представляют собой новую группу препаратов, которые первоначально были зарегистрированы для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [1, 30, 33]. Глифлозины применяются в клинической практике для лечения СД2 с 2014 года, когда был впервые зарегистрирован дапаглифлозин. В последующем получены данные о наличии положительных эффектов у иНГЛТ-2 в отношении сердечно-сосудистой системы и почек. В настоящее время некоторые препараты из данной группы применяются для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН) со сниженной фракцией выброса. Осенью 2021 года впервые зарегистрировано новое показание для дапаглифлозина: теперь его применение возможно у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) вне зависимости от наличия СД2 [34]. Применение иНГЛТ-2 благоприятно влияет на уратный обмен, на 15 % снижая риск развития подагры [37].

Положительное влияние на почечную функцию было продемонстрировано у пациентов с диабетической нефропатией по результатам исследования DECLARE [21], а также у пациентов с недиабетическим поражением почек по результатам исследования DAPA-CKD [42]. Показано, что первичная композитная конечная точка (время до снижения  $\text{pСКФ} \geq 50$  % по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как  $\text{pСКФ} < 15$  мл/мин./1,73 м<sup>2</sup>, необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти) встречалась в 9,2 % случаев у больных, получавших дапаглифлозин, и у 14,5 % лиц, получавших плацебо. Также на терапии дапаглифлозином реже отмечалась

встречаемость сочетания снижения  $\text{pСКФ} \geq 50$  %, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти. Реже в группе дапаглифлозина наблюдались сердечно-сосудистая смерть или госпитализация по поводу сердечной недостаточности, а также смерть от любой причины. В структуре включенных в исследование пациентов без диабетической нефропатии ( $n=1398$ ), преобладали пациенты с хроническим гломерулонефритом (42,8 %) и ишемической/гипертонической нефропатией (34,8 %), в то время как основное поражение почек при РА – амилоидоз, представлено в значительно меньшей степени.

Основным механизмом, реализующим нефропротективный эффект иНГЛТ2 может быть усиление натрийуреза и, таким образом, снижение интрагломерулярного давления и гиперфильтрации [20, 37, 42]. К другим возможным механизмам относят уменьшение альбуминурии, воспаления и окислительного стресса, а также увеличение утилизации кетонов и улучшение эндотелиальной функции [42, 43]. Ещё одним возможным нефропротективным механизмом может быть уратснижающий эффект иНГЛТ-2. Ингибирование НГЛТ-2 приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой, что способствует усилению выведения МК через апикальную мембрану тубулярных клеток, что и приводит к снижению её сыровоточного уровня [12, 45]. Предположительно, механизм, с помощью которого ингибиторы НГЛТ-2 уменьшают сыровоточную МК, обусловлен работой почечного транспортера SLC2A9 (GLUT9), который экспрессируется в клетках проксимальных канальцев и собирательных трубочек и способствует реабсорбции глюкозы из просвета канальца через апикальную мембрану в обмен на МК. Уратснижающий эффект иНГЛТ-2 подтверждён данными двух метаанализов, по результатам которых показано среднее снижение МК на 30-40 мкмоль/л [44, 45].

Следует обратить внимание на возможность развития побочного эффекта при использовании иНГЛТ-2 у больных в групповом риска (получающих иммуносупрессивную терапию, больных пожилого возраста) – развитие микробно-воспалительного процесса в мочевыводящих путях на фоне глюкозурии. Наиболее важными осложнениями терапии иНГЛТ-2 являются урогенитальные инфекции, которые могут иметь место у 30 % женщин и в меньшей степени у мужчин [7]. Глобальный анализ безопасности всех иНГЛТ-2 показал повышенный риск генитальных инфекций (ОР 2,88, 95 % ДИ 2,48–3,34) [23, 30]. В целом риск развития урогенитальных инфекций в 2 раза выше у женщин, чем у мужчин. Чаще всего данные состояния протекают в легкой и умеренной формах и хорошо поддаются соответствующему лечению. Преваляирование мужского пола среди пациентов с подагрой обуславливает прогнозируемо меньшую встречаемость данного осложнения. При появлении клиники цистита или уретрита у больных необходимо контролировать общий анализ мочи,



посев мочи на бактериальную флору. На период назначения больным антибактериальной терапии препараты иНГЛТ-2 следует временно отменить и назначить вновь после устранения признаков бактериальной инфекции для предупреждения прогрессирования ХБП, особенно в сочетании с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Таким образом, несмотря на отсутствие большой когорты пациентов с ревматическими заболеваниями и поражением почек в исследовании DAPA-CKD, применение дапаглифлозина, вероятно, может улучшить почечные исходы и замедлить прогрессирование ХБП, что нуждается в проведении дальнейших исследований.

#### Список источников

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, М.Ю. Майорова, 9-й выпуск. – М., 2019.
2. Балкаров И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии // Практический врач. – 1996. – № 2. – С. 31-35.
3. Балкаров И.М., Лебедева М.В., Фомин В.В. Уратная нефропатия. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 374-384.
4. Воронина Н.В., Маркина О.И., Жмеренецкий К.В. и др. Повышение безопасности нестероидных противовоспалительных препаратов в лечении остеоартрита у пожилых пациентов // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 6. – С. 106-110.
5. Воронина Н.В., Гельмутдинов Д.Д., Маркина О.И. Влияние нестероидных противовоспалительных препаратов – ингибиторов и не ингибиторов ЦОГ на состояние почек у больных оксалатной нефропатией, коморбидных по остеоартрозу // Дальневосточный медицинский журнал. – 2016. – № 1. – С. 14-19.
6. Джинназарова Д.Х., Шукурова С.М., Почоджанова Ш.Ш. Поражение почек при подагре // Вестник Авиценны. – 2012. – Т. 51, № 2. – С. 160-166.
7. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Форсига (таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг, 10 мг). Регистрационное удостоверение ЛП-002596 от 21.08.2014 (переоформлено 01.10.2021).
8. Мокрышева Н.Г., Еремкина А.К., Мирная С.С., и др. Патологические изменения в суставах и мышцах при первичном гиперпаратиреозе // Остеопороз и остеопатии. – 2018. – Т. 21, № 4. – С. 10-18.
9. Мухин И.В., Николенко В.Ю. Морфологические изменения почек при подагрическом гломерулонефрите // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 2. – С. 73-77.
10. Нефрология: национальное руководство / Под ред. Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
11. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2019.
12. Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 5. – С. 110-118.
13. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. – М., ГЭОТАР-Медиа, 2019.
14. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации // Ассоциация нефрологов России. – 2019.
15. Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., и др. Клинико-морфологические варианты и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92, № 5. – С. 55-60.
16. Чельцов В.В. НПВС-нефропатия // Клиническая нефрология. – 2011. – № 5. – С. 17-23.
17. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016) // Сахарный диабет. – 2018. – Т. 21, № 23. – С. 160-169.
18. Швецов М.Ю., Бобкова И.Н., Колина И.Б., Камышов Е.С. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методические рекомендации для врачей / Под ред. Е.М. Шиловой. – М., 2012.
19. Шишкин А.Н. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза // Новые Санкт-Петербургские ведомости. – 2003. – № 2. – С. 28-31.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2021 // Diabetes Care. – 2021. – Vol. 44, Supp. 1.
21. Karalliedde J. Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 3. – Р. 84-90.
22. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis // Arthritis Care Res (Hoboken). – 2011. – Vol. 63, № 4. – Р. 522-529.
23. Chino Y., Samukawa Y., Sakai S., et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria // Biopharmaceutics & Drug Disposition. – 2014. – Vol. 35, № 7. – Р. 391-404.



24. Choi H.K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 8. – P. 894-900.
25. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 109-115.
26. Chung M.C., Hung P.H., Hsiao P.J., et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4, № 11.
27. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? // *Drugs Aging*. – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 15-24.
28. Feig L.I., Kang D.N., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1181-1121.
29. Fraser S.D., Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care // *Pragmat. Obs. Res*. – 2016. – Vol. 7. – P. 21-32.
30. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter et al. Dapagliflozin in patient with chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1436-1446.
31. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E., et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med*. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 342-350.
32. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L., et al. Hyperuricemia induced endothelial dysfunction // *Kidney Int*. – 2005. – Vol. 67. – P. 1739-1742.
33. McGill J.B. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review // *Diabetes Therapy*. – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 43-63.
34. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 606-617.
35. Popkova T.V., Novikova D.S., Gasparyan A.Y., Nasonov E.L. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Curr Med Chem*. – 2015. – Vol. 22. – P. 1903-1910.
36. Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure // *Stat Pearls Publishing*. – 2020 // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
37. Wu J.H., Foote C., Blomster J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. – 2016. – Vol. 4, № 5. – P. 411-419.
38. Ruilope L.M., Garcia-Puig J. Hyperuricemia and renal function // *Curr. Hypertens Rep*. – 2001. – Vol. 3. – P. 197-202.
39. Schrijvers B.S., Flyvbjerg A., De Zeeuw D.L. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology // *Kidney Int*. – 2004. – Vol. 65. – P. 2003-2017.
40. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease // *Kidney Int*. – 2018. – Vol. 93, № 5. – P. 1207-1216.
41. Szczech, Stewart R.C., Su H.-L., et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes. The ADD-CRD Study awareness, detection and drug therapy in type-2 diabetes and chronic kidney disease // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, № 11. – P. e110535.
42. Wheeler D.C., Stefansson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial // *Lancet Diabetes Endocrinol*. – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 22-31.
43. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J., et al. Safety Profile of Dapagliflozin for Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Clinical Studies for Overall Safety and Rare Events // *Drug Safety*. – 2014. – Vol. 37, № 10. – P. 815-829.
44. Xin Y., Guo Y., Li Y., et al. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis // *Saudi Journal of Biological Sciences*. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 421-426.
45. Zhao Y., Xu L., Tian D., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 458-462.

## References

1. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus / Ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, M.Yu. Mayorov, 9th issue. – M., 2019.
2. Balkarov I.M. Therapeutic aspects of urate nephropathy // *Practical Physician*. – 1996. – Vol. 2. – P. 31-35.
3. Balkarov I.M., Lebedeva M.V., Fomin V.V. Urate Nephropathy / *Nephrology: National Guide* / Ed. by N.A. Mukhin. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – P. 374-384.



4. Voronina N.V., Markina O.I., Zhmerenetsky K.V., et al. Improving the safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis in elderly patients // *Preventive Medicine*. – 2018. – Vol. 21, № 6. – P. 106-110.
5. Voronina N.V., Gelmutdinov D.D., Markina O.I. Influence of non-steroidal antiinflammatory drugs - inhibitors and non-COX inhibitors on the state of the kidneys in patients with oxalate nephropathy comorbid for osteoarthritis // *Far Eastern Medical Journal*. – 2016. – № 1. – P. 14-19.
6. Dzhinnazarova D.Kh., Shukurova S.M., Pochodzhanova Sh.Sh. Renal pathology in gout. *Avicenna Bulletin*. – 2012. – Vol. 51, № 2. – P. 160-166.
7. Instructions for the medical use of the drug Forxiga (film-coated tablets, 5 mg, 10 mg). Registration certificate LP-002596 dated 08/21/2014 (reissued on 10/01/2021).
8. Mokrysheva N.G., Eremkina A.K., Mirnaya S.S., et al. Joint and muscle involvement in primary hyperparathyroidism // *Osteoporosis and Bone Diseases*. – 2018. – Vol. 21, № 4. – P. 10-18.
9. Mukhin I.V., Nikolenko V.Y. Morphological alterations in the kidneys in gouty glomerulonephritis // *Nephrology*. – 2004. – Vol. 8, № 2. – P. 73-77.
10. *Nephrology: national guide* / Ed. by N.A. Mukhin. – M.: GEOTAR-Media, 2009. – 720 p.
11. *Nephrology. Clinical guidelines* / Ed. By E.M. Shilova, A.V. Smirnova, N.L. Kozlovskaya. M., GEOTAR-Media, 2019.
12. Panevin T.S., Eliseev M.S., Shestakova M.V., Nasonov E.L. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout // *Therapeutic Archive*. – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 110-118.
13. *Rheumatology. Russian clinical guidelines* / Ed. by Academician of the Russian Academy of Sciences E.L. Nasonov. – M., GEOTAR-Media, 2019.
14. Chronic kidney disease. Clinical recommendations // Association of Nephrologists of Russia. – 2019.
15. Chebotareva N.V., Gulyaev S.V., Androsova T.V., et al. Clinical and morphological variants and risk factors for kidney damage in rheumatoid arthritis // *Therapeutic Archive*. – 2020. – Vol. 92, № 5. – P. 55-60.
16. Cheltsov V.V. NSAIDs -nephropathy // *Clinical Nephrology*. – 2011. – № 5. – P. 17-23.
17. Shamkhalova M.Sh., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. Epidemiology of chronic kidney disease in the Russian Federation according to the Federal Register of Adult Patients with Diabetes Mellitus (2013–2016) // *Diabetes Mellitus*. – 2018. – Vol. 21, № 23. – P. 160-169.
18. Shvetsov M.Yu., Bobkova I.N., Kolina I.B., Kamyshev E.S. Chronic kidney disease and nephroprotective therapy. Guidelines for doctors / Ed. by E.M. Shilov. – M., 2012.
19. Shishkin A.N. Analgesic nephropathy: a hidden threat // *New St. Petersburg Vedomosti*. – 2003. – № 2. – P. 28-31.
20. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 // *Diabetes Care*. – 2021. – Vol. 44, Supp. 1.
21. Karalliedde J. Кардио- и нефропротективные эффекты глифлозинов помимо снижения уровня гликемии // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26, № 3. – С. 84-90.
22. Barnabe C., Martin B.J., Ghali W.A. Systematic review and meta-analysis: anti-tumor necrosis factor  $\alpha$  therapy and cardiovascular events in rheumatoid arthritis // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2011. – Vol. 63, № 4. – P. 522-529.
23. Chino Y., Samukawa Y., Sakai S., et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria // *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. – 2014. – Vol. 35, № 7. – P. 391-404.
24. Choi H.K., Curhan G. Independent impact of gout on mortality and risk for coronary heart disease // *Circulation*. – 2007. – Vol. 116, № 8. – P. 894-900.
25. Choi H.K., Ford E.S., Li C., Curhan G. Prevalence of the metabolic syndrome in patients with gout: the Third National Health and Nutrition Examination Survey // *Arthritis Rheum*. – 2007. – Vol. 57, № 1. – P. 109-115.
26. Chung M.C., Hung P.H., Hsiao P.J., et al. Association of Sodium-Glucose Transport Protein 2 Inhibitor Use for Type 2 Diabetes and Incidence of Gout in Taiwan // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4, № 11.
27. Cooper C., Chapurlat R., Al-Daghri N., et al. Safety of Oral Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: What Does the Literature Say? // *Drugs Aging*. – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 15-24.
28. Feig L.I., Kang D.N., Johnson R.J. Uric acid and cardiovascular risk // *N. Engl. J. Med*. – 2008. – Vol. 359. – P. 1181-1121.
29. Fraser S.D., Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care // *Pragmat. Obs. Res*. – 2016. – Vol. 7. – P. 21-32.
30. Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter et al. Dapagliflozin in patient with chronic kidney disease // *N. Engl. J. Med*. – 2020. – Vol. 383, № 15. – P. 1436-1446.
31. Hsu C.Y., Iribarren C., McCulloch C.E., et al. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up // *Arch. Intern. Med*. – 2009. – Vol. 169, № 4. – P. 342-350.



32. Khosla U.M., Zharikov S., Finch J.L., et al. Hyperuricemia induced endothelial dysfunction // *Kidney Int.* – 2005. – Vol. 67. – P. 1739-1742.
33. McGill J.B. The SGLT2 Inhibitor Empagliflozin for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus: a Bench to Bedside Review // *Diabetes Therapy.* – 2014. – Vol. 5, № 1. – P. 43-63.
34. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2019. – Vol. 7, № 8. – P. 606-617.
35. Popkova T.V., Novikova D.S., Gasparyan A.Y., Nasonov E.L. Cardiovascular effects of methotrexate in rheumatoid arthritis // *Curr Med Chem.* – 2015. – Vol. 22. – P. 1903-1910.
36. Vaidya S.R., Aeddula N.R. Chronic Renal Failure // Stat Pearls Publishing. – 2020 // <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535404/>.
37. Wu J.H., Foote C., Blomster J., et al. Effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on cardiovascular events, death, and major safety outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* – 2016. – Vol. 4, № 5. – P. 411-419.
38. Ruilope L.M., Garcia-Puig J. Hyperuricemia and renal function // *Curr. Hypertens Rep.* – 2001. – Vol. 3. – P. 197-202.
39. Schrijvers B.S., Flyvbjerg A., De Zeeuw D.L. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology // *Kidney Int.* – 2004. – Vol. 65. – P. 2003-2017.
40. Sumida K., Molnar M.Z., Potukuchi P.K., et al. Treatment of rheumatoid arthritis with biologic agents lowers the risk of incident chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2018. – Vol. 93, № 5. – P. 1207-1216.
41. Szczech, Stewart R.C., Su H.-L., et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes. The ADD-CRD Study awareness, detection and drug therapy in type-2 diabetes and chronic kidney disease // *PloS One.* – 2014. – Vol. 9, № 11. – P.e110535.
42. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N., et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial // *Lancet Diabetes Endocrinol.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 22-31.
43. Ptaszynska A., Johnsson K.M., Parikh S.J., et al. Safety Profile of Dapagliflozin for Type 2 Diabetes: Pooled Analysis of Clinical Studies for Overall Safety and Rare Events // *Drug Safety.* – 2014. – Vol. 37, № 10. – P. 815-829.
44. Xin Y., Guo Y., Li Y., et al. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis // *Saudi Journal of Biological Sciences.* – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 421-426.
45. Zhao Y., Xu L., Tian D., et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2017. – Vol. 20, № 2. – P. 458-462.

**Вклад авторов:** все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of the authors:** the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

**Статья принята к публикации** 31.07.2022.

**The article was accepted for publication** 31.07.2022.

