

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА ПОЧЕЧНУЮ ФУНКЦИЮ ПРИ РЕВМАТОИДНОМ АРТРИТЕ

Александров В.А.¹

¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной ревматологии имени А.Б. Зборовского», Волгоград, e-mail: imlab@mail.ru

Цель исследования: проанализировать результаты современных научных исследований, отражающих роль метаболических нарушений в прогрессировании патологии почек при ревматоидном артрите (РА). В литературном обзоре выполнен анализ современных российских и зарубежных (исключительно на английском языке) научных работ, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (Cyberleninka). В обзоре представлены современные данные о распространенности метаболического синдрома (МС) в общей популяции и при ревматоидном артрите в частности. Отмечена роль метаболического синдрома (МС) в увеличении риска сердечно-сосудистых осложнений. Рассмотрено влияние МС на основные патофизиологические процессы, способствующие развитию и прогрессированию хронической болезни почек. В контексте схожести механизмов, приводящих к МС и хронической болезни почек (ХБП), рассматривается ряд факторов, включая резистентность к инсулину, воспаление, аномальный липидный обмен и гипертонию. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы упрочить связь между МС и заболеваемостью ХБП в различных популяциях, а также продемонстрировать роль МС и ХБП у пациентов с РА в зависимости от продолжительности и клинического варианта заболевания.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, почечная дисфункция, метаболический синдром.

INFLUENCE OF METABOLIC SYNDROME ON RENAL FUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Aleksandrov V.A.¹

¹Federal State Budgetary Science Institution Research Institute for clinical and experimental rheumatology named after A.B. Zborovsky, Volgograd, e-mail: imlab@mail.ru

Objective: to analyze the results of modern scientific research, reflecting the role of metabolic disorders in the progression of kidney pathology in rheumatoid arthritis (RA). The literature review contains an analysis of modern scientific works that are significant in relation to the topic of the review and presented in the eLibrary, PubMed, Scopus databases and the CyberLeninka – scientific electronic library. The review presents current data on the prevalence of metabolic syndrome (MS) in the general population and, in particular, in RA. The influence of MS is considered on the main pathophysiological processes contributing to the development and progression of chronic kidney disease (CKD). A number of factors, including insulin resistance, inflammation, abnormal lipid metabolism, and hypertension, are considered in the context of the similarities between the mechanisms leading to MS and CKD. Further research is needed to clarify the relationship between MS and the incidence of CKD in different populations, as well as to demonstrate the role of MS and CKD in patients with RA, depending on the duration and clinical variant of the disease.

Keywords: rheumatoid arthritis, renal dysfunction, metabolic syndrome.

Метаболический синдром (МС) – это группа синдромов сложных метаболических расстройств, которые относятся к патологическому состоянию нарушения метаболизма белков, жиров, углеводов и других веществ в организме человека. МС является все более распространяющимся глобальным заболеванием из-за увеличения ожирения и малоподвижности [1], что подвергает пациентов высокому риску кардиоренальной патологии [2], а ревматоидный артрит (РА) существенно увеличивает этот риск: у больных РА риск

развития хронической сердечной недостаточности повышен в 1,5–2 раза, а риск развития хронической болезни почек – до 50% по сравнению с общей популяцией [3, 4].

Распространенность МС при РА постоянно увеличивается, что позволяет предположить в качестве основных причин этого процесса наличие системного воспаления и/или проведение антиревматической терапии [5, 6]. Воспалительная реакция, вызванная различными метаболическими факторами, является защитным механизмом организма, но стойкое воспаление, свойственное РА, становится патологическим и усугубляет поражение различных органов и систем. Патофизиологические факторы, способствующие заболеванию почек у пациентов с МС, сложны и включают инсулинорезистентность, действие адипоцитокинов, эндотелиальную дисфункцию, активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и окислительный стресс. Поражение почек на фоне выраженных метаболических нарушений не только серьезно подрывает усилия по лечению РА [7], но также увеличивает заболеваемость и смертность за счет увеличения риска сердечно-сосудистых событий [3].

Цель исследования: проанализировать результаты современных научных исследований, отражающих роль метаболических нарушений в прогрессировании патологии почек при ревматоидном артрите.

Материалы и методы исследования. В литературном обзоре выполнен анализ современных российских и зарубежных (исключительно на английском языке) научных работ, значимых относительно темы обзора и представленных в базах данных eLibrary, PubMed, Scopus и в научной электронной библиотеке «КиберЛенинка» (Cyberleninka).

Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность МС колеблется от 15% до 40% на международном уровне и выше среди населения развивающихся стран. Термин «метаболический синдром» (также известный как «синдром Х» или «синдром инсулинорезистентности») представляет собой сложную структуру расстройств, которые были впервые описаны Ривеном в 1988 г. К ним относится совокупность факторов риска конкретных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), таких как центральное ожирение, гипертензия, разнонаправленные значения сывороточных показателей триглицеридов (повышение) и липопротеинов высокой плотности (снижение), лежащих в основе состояний, патофизиология которых, как считается, связана с инсулинорезистентностью (ИР). Недавно к сущности синдрома были добавлены другие аномалии, такие как протромботические нарушения, неалкогольная жировая болезнь печени и апноэ во сне [8].

В некоторых клинических исследованиях обсуждается, является ли МС отдельным патофизиологическим заболеванием или просто отражает ассоциацию факторов риска ССЗ

[9], в то время как другие авторы утверждают, что каждый отдельный компонент МС увеличивает риск смерти от ССЗ, но этот риск более выражен, когда присутствует сам МС [10]. Тем не менее, подавляющее большинство исследователей сходятся во мнении, что пациенты с диагнозом МС имеют больший риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Распространенность МС в современном мире неуклонно увеличивается. В Российской Федерации метаболический синдром встречается в среднем у 18–20% населения, а в старшей возрастной группе (если брать во внимание лиц ≥ 50 лет) – почти у 43% [8]. Взаимное отягощение метаболического и суставного синдромов, существенно чаще наблюдаемое при различной ревматологической патологии, способствует снижению социальной, физической, психологической функций, росту инвалидизации и смертности [11]. Постоянно растущая популяция людей с ревматическими заболеваниями создает немалые трудности для практического здравоохранения.

Одной из самых актуальных патологий в современной ревматологии на протяжении десятилетий остается ревматоидный артрит, который встречается примерно у 5 на 1000 человек и может привести не только к серьезным повреждениям суставов, но и к инвалидности. Влияние отягощенного коморбидного фона РА на тяжесть течения, качество жизни и долгосрочный прогноз при данном заболевании наиболее показательны. РА связан с ИР, дислипидемией, ожирением, гипертонией измененным профилем адипокинов и другими состояниями, которые входят в состав компонентов МС в виде факторов риска ССЗ [12].

Исследования по измерению распространенности МС у пациентов с РА привели к широкому диапазону оценок по всему миру. Так, в двенадцати обсервационных исследованиях была обнаружена достоверная корреляция между РА и МС. Например, Oliveira и соавт. обнаружили, что распространенность МС на основе критериев NCEP-АТР III среди пациентов с РА в Южной Америке составила 51,4%, но с использованием критериев IDF эта доля увеличилась до 53,4% [13]. В перекрестном исследовании, в котором использовались три определения (NCEP-АТР III, IDF и ААСЕ), распространенность МС у пациентов с РА варьировала от 24,6% до 30,7% [14]. В среднем встречаемость МС среди пациентов с РА составляет 30–40% и зависит как от факторов, связанных с характеристиками исследуемой популяции [15], проводимым лечением и географическим местом проживания [16], так и от используемого метода определения МС [17]. Примечательно, что МС широко распространен даже у молодых пациентов с РА (32,7%) [18], а по данным S. Sule и соавт., у взрослых с ювенильным ревматоидным артритом в анамнезе риск развития МС в 6 раз выше, чем у людей без артрита [19].

Однако отношения между РА и МС показали значительную отрицательную корреляцию в таких странах, как, например, Корея [20] или Восточный Китай [21], поэтому

необходимы дополнительные исследования, чтобы всесторонне оценить метаболические изменения при РА и понять критическую роль МС в развитии ССЗ у пациентов с РА из разных географических регионов.

В основе общих патогенетических механизмов возникновения и развития МС и суставного синдрома при РА лежат метаболические нарушения, хроническое воспаление и оксидативный стресс. Известно, что регуляция клеточного окислительного стресса производится митохондриями, вырабатывающими аденозинтрифосфат. При РА наблюдается выраженная дисфункция митохондрий, связанная с пролиферацией фибробластоподобных синовиоцитов, что усугубляет воспаление и окислительный стресс [22].

Ожирение и, что особенно важно, избыточное висцеральное ожирение на фоне одновременной потери мышечной массы, встречающееся у больных РА с различной частотой (18–37%) в зависимости от пола и возрастных групп [23], считается постоянным состоянием хронического воспаления слабой степени за счет системного повышения уровней цитокинов, хемокинов и адипокинов. Патогенным местом индукции ИР является висцеральная жировая ткань, продуцирующая в большинстве случаев провоспалительные адипоцитокины (лептин, резистин, висфатин, TNF- α , IL-6, IL-1 β) и в меньшей степени противовоспалительные адипокины, такие как адипонектин. Однако при МС у пациентов с РА адипонектин способен оказывать провоспалительное действие [24]. Снижение уровня лептина в сыворотке крови больных РА коррелирует со снижением активности заболевания [25].

Адипоцитокины обладают разнообразной метаболической активностью, способствующей этиопатогенезу МС, и участвуют в регуляции как воспалительных процессов, так и аутоиммунных реакций при РА [15]. V. Francisco и соавт. продемонстрировали роль адипокинов в качестве потенциального связующего звена между МС, иммунной системой и РА [26].

Широко представлены наблюдения о потенциально негативном влиянии ожирения на общий ответ на лечение у пациентов с РА [27]. Так, например, было показано, что ожирение снижает скорость ответа на ингибиторы TNF- α у пациентов с РА [28]. Следовательно, лечение метаболического синдрома и ожирения у пациентов с РА имеет приоритетное значение в отношении предупреждения кардиоренальных нарушений.

Наряду с этим M. García-Chagollán и соавт., установив связь между компонентами МС (высоким уровнем ТГ, снижением ЛПВП, ожирением) и С-реактивным белком, ревматоидным фактором, а также с активностью заболевания по индексу DAS-28, показали, что в этом клиническом контексте эффективный контроль МС у пациентов с РА помогает контролировать исходы активности заболевания [16]. Показатели активности РА по DAS28 и продолжительность заболевания [29], уровень С-реактивного белка [30], а также показатель

индекса коморбидности Чарлсона [31] являются значимыми независимыми предикторами наличия МС у больных РА.

К сожалению, клиническое значение МС при РА не ограничивается высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии, а также является сочетанием предикторов поражения почек. Ревматоидный артрит служит частым фоном для развития почечной патологии [3, 32], а хроническая болезнь почек (ХБП) определяется более чем у 30% пациентов с РА [33, 34]. Наличие МС наряду с воспалением и другими факторами прогрессирования основного заболевания [7] способствует развитию почечного поражения при РА. Получены данные, позволяющие рассматривать МС в качестве независимого предиктора развития ХБП у пациентов с РА [35].

Ряд органов и систем организма потенциально вовлечены в РА, особенно при тяжелом течении заболевания. Похоже, что постоянство медиаторов воспаления способствует внесуставному поражению. Накопление жировой ткани увеличивает высвобождение воспалительных цитокинов, происходящих из адипоцитов, которые усиливают действие других факторов, способствующих МС. По данным компьютерной томографии увеличение висцеральной жировой ткани связано с риском развития камней из мочевой кислоты (МК) и оксалата кальция [36]. Гипергликемия, вторичная по отношению к ИР, приводит к накоплению конечных продуктов гликирования, вызывая провоспалительное состояние и дисфункцию эндотелия сосудов [37]. Инсулинорезистентность, обнаруживаемая у больных РА с более высокой частотой не только по сравнению с населением в целом, но и с больными сахарным диабетом второго типа [15], также связана со снижением продукции аммония в проксимальных канальцах, ведущей к снижению рН мочи, что является основным фактором образования камней из мочевой кислоты. Дислипидемия, поскольку она связана с более низким рН мочи [38], была предложена как независимый фактор риска развития нефролитиаза [39]. M. Inci и соавт. сообщили о значительно более высоких уровнях общего холестерина и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови у лиц с наличием камней в почках [40].

Считается, что повреждение почек, вызванное гиперурикемией, в основном связано с индуцированной гиперурикемией гиперфункцией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, воспалительными реакциями, микрососудистым повреждением почек, но точный механизм остается неясным. Уровни МК в сыворотке крови часто высоки у пациентов с гипертонией (>25% случаев), у пациентов, принимающих диуретики (около 50% случаев), и у более чем 75% пациентов со злокачественной гипертонией или почечной дисфункцией. МК патогенетически связана с артериальной гипертонией, и даже с поправкой на традиционные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (возраст, расу и использование диуретиков) МК остается независимым, значимым фактором развития ССЗ с прогнозом примерно

двукратного прогрессирования в течение 5–10 лет [41]. Интересно, что одновременное возникновение РА и подагры встречается нечасто, хотя эти оба заболевания являются широко распространенными ревматологическими состояниями; таким образом, возможно потенциальное подавляющее влияние повышенных уровней МК на ревматоидное воспаление.

В исследовании S. Mori и соавт. было обнаружено, что повышение уровня сывороточных липопротеинов низкой плотности и высокие кумулятивные дозы кортикостероидов были в значительной степени связаны с риском почечной дисфункции у больных РА, но эти ассоциации были менее сильными, чем связи с пожилым возрастом и артериальной гипертензией [42]. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), в частности ингибиторы циклооксигеназы-2 (коксибы), низкие дозы (75 мг) аспирина и средние дозы ($\geq 7,5$ мг) пероральных стероидов, некоторые болезнь-модифицирующие антиревматические препараты широко используются при лечении РА и также могут вызывать почечную дисфункцию [7] и гипертонию, которые препятствуют долгосрочному поддержанию терапевтической эффективности [43].

Наконец, артериальная гипертензия, сопровождающая РА от 22% в раннем периоде [44] до 40% случаев при длительном течении заболевания [45], ассоциируется или даже является частью общих сопутствующих заболеваний при РА, таких как ИР и МС. В работе S. Lim и R.H. Eckel отмечается тесная взаимосвязь между ИР, ренин-ангиотензиновой системой и эндотелиальной дисфункцией, которые присутствуют как при МС, так и при гипертензии, связанной с ожирением [46].

Прямая связь выраженности артериальной гипертонии у больных РА с повышенным уровнем МК не может быть в полной мере объяснена другими факторами риска гипертензии (такими как возраст, пол, ожирение, дислипидемия), характеристиками РА (продолжительностью, активностью и тяжестью заболевания), используемыми лекарственными препаратами (включая НПВП, коксибы, стероиды, лефлуномид, циклоспорин, диуретики и низкие дозы аспирина) или сопутствующими коморбидными состояниями (такими как ИР, почечная дисфункция). Повышенное артериальное давление часто сосуществует с другими признаками МС, такими как ожирение и ИР. Гиперинсулинемия, связанная с последней, может стимулировать абсорбцию натрия и МК из проксимальных канальцев. J.V. Selby и соавт. еще в 1990 г. показали, что концентрация МК может быть напрямую связана с гипертензией независимо от возраста, увеличения индекса массы тела и концентрации липидов в сыворотке. Хотя существует множество эпидемиологических и экспериментальных исследований взаимосвязи между МК и повреждением почек, лежащий в ее основе патологический механизм все еще требует дальнейшего изучения.

В целом, механизмы, приводящие к МС, могут быть теми же, что вызывают хроническую болезнь почек. Данные, представленные Н.У. Chiu и соавт., продемонстрировали связь диабета, гипертонии, гиперлипидемии с развитием ХБП у больных РА [47]. Отмеченная связь МС с маркерами ХБП происходит в основном через механизмы почечного поражения, включающие резистентность к инсулину, усиление микрососудистого повреждения, продукцию провоспалительных цитокинов, а также окислительный стресс [4, 48, 49].

Наряду с этим следует указать значимое ограничение ряда представленных исследований, заключающееся в том, что большинство механистических объяснений было получено на животных моделях, поэтому их важность для пациентов с МС и ХБП с их различной продолжительностью жизни и профилями болезни (в том числе наличием РА) еще предстоит продемонстрировать.

Заключение

Таким образом, имеющиеся научные данные в совокупности показывают схожесть ряда патофизиологических процессов, лежащих в основе МС, ХБП и РА. Развитие почечной дисфункции на фоне выраженных метаболических нарушений у пациентов с РА является многофакторным и служит результатом нескольких текущих процессов, включая первичное или вторичное непосредственно связанное с РА поражение почек, хроническое воспаление, окислительный стресс, сопутствующие заболевания и нефротоксические противоревматические препараты.

В контексте схожести механизмов, приводящих на фоне хронического ревматоидного воспаления к возникновению МС и провоцирующих развитие почечной дисфункции вплоть до ХБП, особое место отводится факторам, связанным с ожирением, резистентностью к инсулину, воспалением, аномальным липидным обменом и гипертонией.

Врачи должны регулярно оценивать функцию почек у больных РА с МС и принимать меры для жесткого контроля факторов риска ССЗ, так как выявление почечной дисфункции на ранних стадиях позволяет более оперативно принимать меры для контроля прогрессирования метаболических нарушений при РА и управления факторами риска, что ведет к улучшению прогнозов основного заболевания и экономической выгоде, связанной с сокращением расходов на здравоохранение.

Список литературы

1. Yeo Y., Cho I.Y., Sim M.S., Song H.G., Song Y.M. Relationship Between Daily Sedentary Behaviors and Metabolic Syndrome in Middle-Aged Adults: Results from a Health Survey in Taean-Gun, Republic of Korea. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 2021. vol. 19. no. 1. P. 48-55. DOI: 10.1089/met.2020.0021.
2. Kallio P., Pakkala K., Heinonen O.J., Tammelin T.H., Pälve K., Hirvensalo M., Juonala M., Loo B.M., Magnussen C.G., Rovio S., Helajärvi H., Laitinen T.P., Jokinen E., Tossavainen P., Nutri-Kähönen N., Viikari J., Raitakari O.T. Physical inactivity from youth to adulthood and adult cardiometabolic risk profile. *Preventive Medicine*. 2021. vol. 145. P. 106433. DOI: 10.1016/j.ypmed.2021.106433.
3. Мутовина З.Ю., Загребнева А.И., Галушко Е.А., Гордеев А.В. Кардиоренальный синдром у больных ревматоидным артритом // *Современная ревматология*. 2019. № 3. С. 82-86. DOI: 10.14412/1996-7012-2019-3-82-86.
4. 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. № 5. С. 129-133.
5. Pope J.E., Choy E.H. C-reactive protein and implications in rheumatoid arthritis and associated comorbidities. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2021. vol. 51. no. 1. P. 219-229. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2020.11.005.
6. Costa N.T., Scavuzzi B.M., Iriyoda T.M.V., Lozovoy M.A.B., Alfieri D.F., de Medeiros F.A., de Sá M.C., Micheletti P.L., Sekiguchi B.A., Reiche E.M.V., Maes M., Simão A.N.C., Dichi I. Metabolic syndrome and the decreased levels of uric acid by leflunomide favor redox imbalance in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical and Experimental Medicine*. 2018. vol. 18. no. 3. P. 363-372. DOI: 10.1007/s10238-018-0500-y.
7. Ponticelli C., Doria A., Moroni G. Renal disorders in rheumatologic diseases: the spectrum is changing (part 2. Arthridides). *Journal of Nephrology*. 2021. vol. 34. no. 4. P. 1081-1090. DOI: 10.1007/s40620-020-00776-3.
8. Васильева Л.В., Лахин Д.И. Ассоциация метаболического синдрома с воспалительной активностью и клинической картиной ревматоидного артрита // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2015. № 2. С. 70-73.
9. Шукурова С.М., Шодиев Б.Р., Абдуллоев М.Ф., Раджабов Р.М. Ревматоидный артрит в ассоциации с сопутствующими заболеваниями // *Вестник последипломного образования в сфере здравоохранения*. 2020. № 1. С. 91-97.
10. Корольчук И.С., Кучерявый В.И., Коваленко Р.В. Коморбидный больной ревматоидным артритом: повышение точности диагностики неалкогольной жировой болезни печени с прогнозированием фиброза печени // *Фарматека*. 2020. № 14. С. 93-99.

11. Алексеева Н.С. Влияние компонентов метаболического синдрома на качество жизни пациента // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук. 2014. № 6. С. 9-12.
12. Fragoulis G.E., Panayotidis I., Nikiphorou E. Cardiovascular Risk in Rheumatoid Arthritis and Mechanistic Links: From Pathophysiology to Treatment. *Current Vascular Pharmacology*. 2020. vol. 18. no. 5. P. 431-446. DOI: 10.2174/1570161117666190619143842.
13. Oliveira B.M., Medeiros M.M., Cerqueira J.V., Quixadá R.T., Oliveira Í.M. Metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis seen at a university hospital in northeastern Brazil. *Revista brasileira de reumatologia*. 2016. vol. 56. no. 2. P. 117-125. DOI: 10.1016/j.rbre.2015.08.016.
14. Abourazzak F.E., Mansouri S., Najdi A., Tahiri L., Nejjar C., Harzy T. Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in Morocco: a crossover study of 179 cases. *Clinical rheumatology*. 2014. vol. 33. no. 11. P. 1549-1555. DOI: 10.1007/s10067-014-2570-x.
15. Medina G., Vera-Lastra O., Peralta-Amaro A.L., Jiménez-Arellano M.P., Saavedra M.A., Cruz-Domínguez M.P., Jara L.J. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. *Pharmacological Research*. 2018. vol. 133. P. 277-288. DOI: 10.1016/j.phrs.2018.01.009.
16. García-Chagollán M., Hernández-Martínez S.E., Rojas-Romero A.E., Muñoz-Valle J.F., Sigala-Arellano R., Cerpa-Cruz S., Morales-Núñez J.J., Lomelí-Nieto J.A., Macedo Ojeda G., Hernández-Bello J. Metabolic syndrome in rheumatoid arthritis patients: Relationship among its clinical components. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2021. vol. 35. no. 3. P. e23666. DOI: 10.1002/jcla.23666.
17. Hallajzadeh J., Safiri S., Mansournia M.A., Khoramdad M., Izadi N., Almasi-Hashiani A., Pakzad R., Ayubi E., Sullman M.J., Karamzad N. Metabolic syndrome and its components among rheumatoid arthritis patients: A comprehensive updated systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2017. vol. 12. no. 3. P. e0170361. DOI: 10.1371/journal.pone.0170361.
18. Shaikh S., Dahani A., Arain S.R., Khan F. Metabolic Syndrome In Young Rheumatoid Arthritis Patients. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2020. vol. 32. no. 3. P. 318-322.
19. Sule S., Fontaine K. Metabolic syndrome in adults with a history of juvenile arthritis. *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2018. vol. 6. no. 10. P. 67-72. DOI: 10.2147/OARRR.S157229.
20. Lee S.H., Choi H., Cho B.L., An A.R., Seo Y.G., Jin H.S., Oh S.M., Jang S.H. Relationship between Metabolic Syndrome and Rheumatoid Arthritis. *Korean Journal of Family Medicine*. 2016. vol. 37. no. 1. P. 44-50. DOI: 10.4082/kjfm.2016.37.1.44.

21. Kong C.Y., Wang C.L., Niu K.J., Qi W. Prevalence of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis in eastern China-A hospital based study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2021. vol. 24. no. 9. P. 1121-1126. DOI: 10.1111/1756-185X.14148.
22. Kim E.K., Kwon J.E., Lee S.Y., Lee E.J., Kim D.S., Moon S.J., Lee J., Kwok S.K., Park S.H., Cho M.L. IL-17-mediated mitochondrial dysfunction impairs apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts through activation of autophagy. *Cell Death and Disease*. 2017. vol. 8. no. 1. P. e2565. DOI: 10.1038/cddis.2016.490.
23. Letarouilly J.G., Flipo R.M., Cortet B., Tournadre A., Paccou J. Body composition in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2021. vol. 13:1759720X211015006. DOI: 10.1177/1759720X211015006.
24. Zhang M.Y., Dini A.A., Yang X.K., Li L.J., Wu G.C., Leng R.X., Pan H.F., Ye D.Q. Association between serum/plasma adiponectin levels and immune-mediated diseases: a meta-analysis. *Archives of Dermatological Research*. 2017. vol. 309. P. 625-635. DOI: 10.1007/s00403-017-1755-y.
25. Kononoff A., Vuolteenaho K., Hämäläinen M., Kautiainen H., Elfving P., Savolainen E., Arstila L., Niinisalo H., Rutanen J., Marjoniemi O., Moilanen E., Kaipainen-Seppänen O. Metabolic Syndrome, Disease Activity, and Adipokines in Patients With Newly Diagnosed Inflammatory Joint Diseases. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2020. vol. 21. DOI: 10.1097/RHU.0000000000001412.
26. Francisco V., Ruiz-Fernández C., Pino J., Mera A., González-Gay M.A., Gómez R., Lago F., Mobasher A., Gualillo O. Adipokines: Linking metabolic syndrome, the immune system, and arthritic diseases. *Biochemical Pharmacology*. 2019. vol. 165. P. 196-206. DOI: 10.1016/j.bcp.2019.03.030.
27. Kašperová S., Tarabčáková L., Kašperová B., Šteňová E.K. Rheumatoid arthritis and metabolic disorders. *Vnitřní Lekarství*. 2021. vol. 67. no. E-2. P. 18-24.
28. Singh S., Facciorusso A., Singh A.G., Vande Casteele N., Zarrinpar A., Prokop L.J., Grunvald E.L., Curtis J.R., Sandborn W.J. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor- α agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018. vol. 13. no. 5. P. e0195123. DOI: 10.1371/journal.pone.0195123.
29. Bhattacharya P.K., Barman B., Jamil M., Bora K. Metabolic Syndrome and Atherogenic Indices in Rheumatoid Arthritis and their Relationship with Disease Activity: A Hospital-based Study from Northeast India. *Journal of International Translational Medicine*. 2020. vol. 8. no. 2. P. 99-105. DOI: 10.2478/jtim-2020-0015.
30. Ruscitti P., Cipriani P., Liakouli V., Iacono D., Pantano I., Margiotta D.P.E., Navarini L., Destro Castaniti G.M., Maruotti N., Di Scala G., Caso F., Bongiovanni S., Grembiale R.D., Atzeni F., Scarpa R., Perosa F., Emmi G., Cantatore F.P., Guggino G., Afeltra A., Ciccia F., Giacomelli R.

Occurrence and predictive factors of high blood pressure, type 2 diabetes, and metabolic syndrome in rheumatoid arthritis: findings from a 3-year, multicentre, prospective, observational study. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2021. vol. 39. no. 5. P. 995-1002.

31. Xu H., Choi S.E., Kang J.K., Park D.J., Lee J.K., Lee S.S. Basal metabolic rate and Charlson Comorbidity Index are independent predictors of metabolic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2020. vol. 87. no. 5. P. 455-460. DOI: 10.1016/j.jbspin.2020.03.015.

32. Трубникова Н.С., Шилова Л.Н., Александров А.В. Проблемы коморбидного фона у пациентов с ревматоидным артритом // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2019. № 2. С. 12-16. DOI: 10.19163/1994-9480-2019-2(70)-12-16.

33. Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Давыдова А.Ф. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска // *Нефрология*. 2017. № 5. С. 42-47. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-44-53.

34. Александров В.А., Орлов А.А., Александров А.В., Махонина М.О., Александрова Н.В., Зборовская И.А. Выбор метода определения расчетной скорости клубочковой фильтрации у женщин с ревматоидным артритом // *Современные проблемы науки и образования*. 2020. № 3. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=29893> (дата обращения: 11.11.2021). DOI: 10.17513/spno.29893.

35. Akbal N., Aydin K., Tezcan M.E. Metabolic syndrome is not uncommon in treatment-naïve rheumatoid arthritis patients. *Netherlands Journal of Medicine*. 2019. vol. 77, no. 6. P. 204-209.

36. Kim J.H., Doo S.W., Yang W.J., Song Y.S., Hwang J., Hong S.S., Kwon S.S. The relationship between urinary stone components and visceral adipose tissue using computed tomography--based fat delineation. *Urology*. 2014. vol. 84. no. 1. P. 27-31. DOI: 10.1016/j.urology.2014.01.026.

37. Nowotny K., Jung T., Höhn A., Weber D., Grune T. Advanced glycation end products and oxidative stress in type 2 diabetes mellitus. *Biomolecules*. 2015. vol. 15. no. 1. P. 194-222. DOI: 10.3390/biom5010194.

38. Torricelli F.C., De S.K., Gebreselassie S., Li I., Sarkissian C., Monga M. Dyslipidemia and kidney stone risk. *The Journal of Urology*. 2014. vol. 191. no. 3. P. 667-672. DOI:10.1016/j.juro.2013.09.022.

39. Masterson J.H., Woo J.R., Chang D.C., Chi T., L'Esperance J.O., Stoller M.L., Sur R.L. Dyslipidemia is associated with an increased risk of nephrolithiasis. *Urolithiasis*. 2015. vol. 43. no. 1. P. 49-53. DOI:10.1007/s00240-014-0719-3.

40. Inci M., Demirtas A., Sarli B., Akinsal E., Baydilli N. Association between body mass index, lipid profiles, and types of urinary stones. *Renal Failure*. 2012. vol. 34. no. 9. P. 1140-1143. DOI: 10.3109/0886022X.2012.713298.

41. Feig D.I., Nakagawa T., Karumanchi S.A., Oliver W.J., Kang D.H., Finch J., Johnson R.J. Hypothesis: Uric acid, nephron number, and the pathogenesis of essential hypertension. *Kidney International*. 2004. vol. 66. no. 1. P. 281-287. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00729.x.
42. Mori S., Yoshitama T., Hirakata N., Ueki Y. Prevalence of and factors associated with renal dysfunction in rheumatoid arthritis patients: a cross-sectional study in community hospitals. *Clinical Rheumatology*. 2017. vol. 36. no. 12. P. 2673-2682. DOI: 10.1007/s10067-017-3804-5.
43. Aletaha D., Smolen J.S. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA – Journal of the American Medical Association*. 2018. vol. 320. no. 13. P. 1360-1372. DOI: 10.1001/jama.2018.13103.
44. Stouten V., Westhovens R., De Cock D., Van der Elst K., Pazmino S., Bertrand D., Joly J., Verschueren P. Having a co-morbidity predicts worse outcome in early rheumatoid arthritis despite intensive treatment: a post hoc evaluation of the pragmatic randomized controlled CareRA trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2021. vol. 60. no. 8. P. 3699-3708. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa841.
45. Bartels C.M., Johnson H., Alcaraz Voelker K., Ogdie A., McBride P., Jacobs E.A., Zhao Y.Q., Smith M. Frequency and Predictors of Communication About High Blood Pressure in Rheumatoid Arthritis Visits. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2018. vol. 24. no. 4. P. 210-217. DOI: 10.1097/RHU.0000000000000726.
46. Lim S., Eckel R.H. Pharmacological treatment and therapeutic perspectives of metabolic syndrome. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014. vol. 15. no. 4. P. 329-341. DOI: 10.1007/s11154-014-9298-4.
47. Chiu H.Y., Huang H.L., Li C.H., Chen H.A., Yeh C.L. Increased risk of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis associated with cardiovascular complications – a national population-based cohort study. *PLoS One*. 2015. vol. 10. no. 9:e0136508. DOI: 10.1371/journal.pone.0136508.
48. Александров В.А., Шилова Л.Н., Александров А.В. Роль ангиопоэтин-подобных белков в развитии почечной дисфункции у больных ревматоидным артритом на фоне метаболических изменений // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2020. № 4. С. 37-41. DOI: 10.19163/1994-9480-2020-4(76)-37-41.
49. Мельник А.А. Метаболический синдром и риск хронической болезни почек // Почки. 2017. № 2. С. 80-81.