

На правах рукописи

Бичурина Дилляра Маратовна

**Особенности поражения почек у пациентов
с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника:
клинико-функциональные взаимосвязи**

3.1.18. Внутренние болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Саратов-2022

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ребров Андрей Петрович

Официальные оппоненты:

Боровкова Наталья Юрьевна - доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Поволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра госпитальной терапии и общей врачебной практики имени В.Г. Вогралика; профессор кафедры

Сигитова Ольга Николаевна - доктор медицинских наук, профессор; Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; кафедра поликлинической терапии и общей врачебной практики; профессор кафедры

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «1» марта 2023 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.066.03, созданного на базе ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: 410012, г. Саратов, ул. Большая Казачья, 112.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России по адресу: г. Саратов, ул. 53-й Стрелковой Дивизии, 6/9, к. 5 и на сайте организации: (<http://science.sgmu.ru/council/21206603>)

Автореферат разослан «__» _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Т.Е. Липатова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

В настоящее время дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника (ДДЗП) являются одной из основных причин обращения пациентов за медицинской помощью и одним из наиболее значимых состояний, снижающих качество жизни [Machado G. et al., 2016; Tae-Won J., 2016; Anderson D. et al., 2022]. Препаратами первой линии для лечения болевого синдрома у лиц с ДДЗП являются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), которые пациенты нередко принимают самостоятельно и бесконтрольно. Известно, что приём НПВП может вызывать острое и / или хроническое повреждение почек с нарушением их функций [Cao Y. et al., 2014]. Однако до настоящего времени не совсем ясно, насколько выраженность повреждения почек ассоциируется с особенностями приема препаратов. Число больных с болью в спине увеличивается, возрастает и встречаемость повреждения почек в общей популяции [Bakland G. et al., 2011; Yee J., 2016; Levey A. et al., 2020]. Этим обусловлен особый интерес к изучению факторов риска развития и прогрессирования этих заболеваний. По существующим рекомендациям у пациентов с ДДЗП предпочтительно применение коротких курсов НПВП в минимально эффективных дозировках. При этом одной из актуальных проблем является безопасность применения НПВП, а возможное развитие нефротоксичности – один из нежелательных эффектов, который существенно ограничивает их использование [Wu H. et al., 2018; Anderson D. et al., 2022]. Обращает на себя внимание в настоящее время тот факт, что сердечно-сосудистые заболевания считаются одной из главных причин смертности населения во всем мире, в том числе и в Российской Федерации [Андрющенко А. и др, 2018; Mills K. et al., 2016; Stanhewicz A. et al., 2018; Somani Y. et al., 2019]. При этом в оценке сердечно-сосудистого риска хроническая болезнь почек (ХБП) рассматривается как независимый предиктор фатальных и нефатальных событий [Afsar B. et al., 2014; Heerspink H. et al., 2016; Izumaru K. et al., 2019; Norris K. et al., 2019; Drawz P. et al., 2022]. В связи с этим актуальность изучения состояния почек у пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП несомненна, так как ранее практически не изучалась.

Степень разработанности темы исследования

Для пациентов с ДДЗП рекомендовано применение коротких курсов НПВП, поэтому вопрос о наличии повреждения почек при таком режиме лечения болевого синдрома остается открытым. Возможность и характер повреждения почек рассмотрены в единичных исследованиях [Гайдукова И.З. и др., 2016]. Выявление раннего почечного повреждения на доклинических стадиях является важным аспектом, который может помочь своевременно

скорректировать терапию и снизить потенциальные риски. До настоящего момента не было изучено влияния кратности приёма и суммарной дозы при коротких курсах приема НПВП и возможного раннего почечного повреждения у пациентов с дегенеративно-дистрофическим генезом боли в спине.

Цель исследования: Определение частоты встречаемости и особенностей поражения почек и клинико-функциональных взаимосвязей у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты.

Задачи исследования:

1. Оценить изменения скорости клубочковой фильтрации у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом различных факторов.

2. Изучить особенности канальцевой дисфункции у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов с учетом различных факторов.

3. Оценить особенности и выраженность поражения почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне различных (частых / редких) режимов приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Научная новизна исследования

Впервые у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, проведено исследование встречаемости и особенностей поражения почек. Наличие поражения почек (снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² и / или альбуминурия более 30 мг/г) выявлено у 96,2% пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП. У 78,5% больных с ДДЗП установлена СКФ менее 90 мл/мин/1,73 м². При этом у пациентов с выраженным болевым синдромом СКФ достоверно ниже, чем у пациентов с умеренным болевым синдромом. У пациентов с ДДЗП установлены взаимосвязи между СКФ и интенсивностью болевого синдрома по ВАШ (Визуальная аналоговая шкала), значением индекса BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index), скоростью оседания эритроцитов (СОЭ), уровнем С-реактивного белка (СРБ), длительностью заболевания.

У большинства пациентов (80,6%) с ДДЗП на фоне приема НПВП уровень экскреции альбумина с мочой выше 30 мг/г, у 100% больных установлено повышение экскреции α -1-микроглобулина с мочой. Более выраженная канальцевая дисфункции отмечена при

наличии артериальной гипертензии, особенно при отсутствии приема антигипертензивных препаратов.

Впервые проведено динамическое исследование состояния почек у обследуемых с ДДЗП на фоне терапии и после снижения потребности в НПВП. Установлено, что у пациентов после периода активного стационарного лечения и снижения потребности в НПВП происходит улучшение СКФ, независимо от предшествующего режима приема препаратов (редкий / частый прием).

При динамическом исследовании в течение трех месяцев у больных с ДДЗП после снижения потребности в НПВП отмечено уменьшение выраженности мочевой экскреции альбумина и ферментурии (лактатдегидрогеназы (ЛДГ)/Креа и гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП)/Креа в моче) по сравнению с исходными уровнями, однако сохраняется повышенная экскреция α -1-микроглобулина.

Впервые у пациентов с ДДЗП и болевым синдромом проведено исследование уровня аутоантител иммуноглобулина (Ig) А к антигену CD74. Установлено, что у трети пациентов с диагнозом ДДЗП и хроническим болевым синдромом повышен титр аутоантител IgA к антигену CD74. При этом у пациентов мужского пола выявлена взаимосвязь между уровнем IgA к CD74 и уровнем СРБ.

Теоретическая и практическая значимость работы

Практически у всех пациентов с ДДЗП на фоне приема НПВП развивается дисфункция почек, при этом развитие и выраженность канальцевой дисфункции опережает снижение СКФ. Более выраженные нарушения канальцевой функции выявлены у пациентов с более интенсивным болевым синдромом, большей продолжительностью заболевания, при наличии артериальной гипертензии, особенно в отсутствие антигипертензивной терапии. После завершения терапии НПВП у пациентов с ДДЗП тяжесть канальцевой дисфункции уменьшается в течение трех месяцев, однако полностью не нормализуется, что повышает риск последующего повреждения почек при повторной терапии НПВП.

Полученные данные позволяют рекомендовать мониторинг на фоне приема НПВП не только СКФ, но и маркеров канальцевой дисфункции для контроля безопасности применения НПВП.

Учитывая установленное повышение уровня антител IgA к CD74 у трети пациентов с ДДЗП и длительным болевым синдромом целесообразно проведение дальнейших исследований для определения возможности использования данного маркера в дифференциальной диагностике с другими возможными причинами хронического болевого синдрома в спине, например спондилоартритом.

Полученные данные диссертационного исследования используются при чтении лекций у студентов 5-го и 6-го курсов на кафедре госпитальной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России и внедрены в диагностическую и лечебную работу ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов).

Методология и методы диссертационного исследования

В исследование включено 154 пациента с ДДЗП, принимавших НПВП. Группу контроля составили 40 относительно здоровых добровольцев, не получавших НПВП в течение последнего года. Пациентов включали в исследование на основании достоверно установленного неврологом диагноза, соответствующего коду МКБ-Х – М51.1 (поражения межпозвоночных дисков поясничного и других отделов с радикулопатией) и М54.4 (люмбаго с ишиасом). Критериями исключения явились наличие заболеваний, способных вызвать развитие вторичной нефропатии (системной склеродермии, подагры, амилоидоза, множественной миеломы и др.); неконтролируемая или резистентная артериальная гипертензия, при которой контроля артериального давления (АД) не удается добиться при применении комбинации из трех антигипертензивных препаратов (АГП), обязательно включающей диуретик, и немедикаментозных методов лечения (ограничения потребления поваренной соли, дозированных физических нагрузок); тяжелая артериальная гипертензия (III стадии); заболевания позвоночника врожденного или приобретенного характера (остеохондропатии, асептические некрозы костей и др.) за исключением стигм дисплазии соединительной ткани, выраженных слабо (сколиоза I-II ст. и др.); спондилоартриты, включая анкилозирующий спондилит, псориатический артрит и другие ревматологические заболевания, требующие приема НПВП; урологические заболевания (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, аденома предстательной железы, поликистоз почек, аномалии развития и расположения почек, рефлюкс-нефропатии); ВИЧ, гепатиты В и С, сепсис, инфекционный эндокардит, туберкулез; иные хронические заболевания в стадии обострения (язвенная болезнь, холецистит и т.п.); прием анальгетиков, глюкокортикоидов.

Исследование включало несколько этапов: скрининг, одномоментное обследование пациентов (исходный визит), обследование через 7 дней госпитального периода и повторное обследование через 3 месяца на амбулаторном этапе. Для оценки факторов функционального состояния и сердечно-сосудистого риска проведен опрос, объективное обследование пациентов, определены сывороточные уровни анти-CD74, исследован уровень маркеров канальцевого повреждения почек (экскреции альбумина, α -1-микроглобулина, ЛДГ и ГГТП в моче), рассчитана СКФ (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)).

У пациентов с ДДЗП исследовали уровень экскреции альбумина с мочой иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактивов фирмы АРТЕС Diagnostics (Бельгия) на автоматическом анализаторе ВМ/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария). Произведен расчет соотношения альбумин / креатинин (Ал/Креа) утренней порции мочи с расчетом на 1 г креатинина (Креа) мочи. Уровень креатинина мочи определяли кинетическим методом Яффе с использованием реагентов фирмы «Диакон-ДС» (Россия) на автоматическом анализаторе ВМ/Hitachi 912 Analyzer. При расчете соотношения Ал/Креа мочи оптимальными или незначительно повышенными значениями альбуминурии считали менее 30 мг/г (или менее 3 мг/ммоль), высокой альбуминурию считали при Ал/Креа мочи от 30 до 300 мг/г (от 3 до 30 мг/ммоль), очень высокой альбуминурию при Ал/Креа более 300 мг/г (или более 30 мг/ммоль).

Определяли уровень мочевого экскреции α -1-микроглобулина с мочой для оценки степени канальцевой дисфункции почек. Количественную оценку экскреции в моче уровня α -1-микроглобулина выполняли иммунотурбодиметрическим методом с помощью автоматического анализатора ВМ/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) и реактивов компании АРТЕС Diagnostics (Бельгия) с последующим расчетом соотношения α -1- микроглобулин / креатинин на 1 г креатинина мочи (α -1-Мг/Креа).

Исследовали уровень ферментурии ЛДГ и ГГТП с расчетом в моче соотношений ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа на 1 г креатинина мочи. ЛДГ (глутамилтранспептидаза) и ГГТП(глутамилтранспептидаза) определяли в утренней порции мочи на биохимическом анализаторе ВМ/Hitachi 912 Analyzer (Roche, Швейцария) с реагентами компании «Диакон-ДС» (Россия).

Для статистической обработки данных использованы методы описательной статистики, параметрические и непараметрические методы, проведен многофакторный анализ способом линейной регрессии.

Положения, выносимые на защиту:

1. У 78,5% пациентов с ДДЗП выявлено снижение СКФ до уровня менее 90 мл/мин/1,73 м² и у 17% пациентов – менее 60 мл/мин/1,73 м²; установлена взаимосвязь между СКФ и выраженностью болевого синдрома, функциональной активностью пациента, СОЭ, уровнем СРБ, длительностью заболевания.

2. У большинства (80,6%) пациентов с ДДЗП выявлено повышение экскреции альбумина с мочой выше 30 мг/г, у 100% больных – повышение мочевого экскреции α -1-микроглобулина. Более выраженная канальцевая дисфункции отмечена у пациентов при наличии артериальной гипертензии, особенно в отсутствие приема АГП.

3. Канальцевая дисфункция диагностирована у всех пациентов с ДДЗП позвоночника на фоне лечения НПВП независимо от режима их приема (редкий / частый). После снижения потребности в НПВП через 3 месяца отмечено повышение СКФ независимо от предшествующего режима приема препаратов.

4. У пациентов с ДДЗП в ходе динамического наблюдения через 3 месяца отмечено улучшение состояния почек (повышение СКФ, снижение уровня экскреции альбумина с мочой и ферментурии), но сохранение повышенной экскреции α -1-микроглобулина.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность полученных результатов определяется репрезентативностью выборки пациентов, количеством выполненных исследований и использованием оптимальных методов статистического анализа при обработке полученных данных. Результаты согласуются с данными ранее опубликованных исследований.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 15 работ, в том числе 4 статьи в журналах, входящих в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации основных научных результатов диссертационного исследования, 2 научные статьи в изданиях, индексируемых в международной базе данных Scopus.

Материалы диссертационного исследования представлены на XI Национальном съезде терапевтов (г. Москва, 2016), VII съезде ревматологов России (г. Москва, 2017), I терапевтическом форуме «Мультидисциплинарный больной», I Всероссийской конференции молодых терапевтов (г. Москва, 2017), XIV научно-практической конференции «Проблемы современной ревматологии» (г. Москва, 2017), Российском национальном конгрессе кардиологов (г. Санкт-Петербург, 2017), XII Национальном съезде терапевтов (г. Москва, 2017), XXI Всероссийской научно-практической конференции «Поленовские чтения» (г. Санкт-Петербург, 2022).

Результаты исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы ГУЗ «Областная клиническая больница» г. Саратова, в научную и учебную работу ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

Личный вклад автора в получение результатов исследования

Автором самостоятельно сформулированы цель и задачи исследования, изучена научная литература по теме диссертации, разработан дизайн исследования, проведено клиническое обследование пациентов, выполнены статистическая обработка и анализ полученных данных, оформлены результаты исследования, написаны научные публикации,

диссертационная работа, автореферат. Результаты работы представлены на научных конференциях в форме докладов и публикаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований с заключением после каждой главы, заключения по диссертационному исследованию, практических предложений и рекомендаций, списка литературы, включающего 178 источников. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста, содержит 55 таблиц, 10 рисунков.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика обследованных больных.

В ходе первого этапа исследования на базе неврологического отделения ГУЗ «Областная клиническая больница» (г. Саратов) проведен скрининг 204 пациентов с ДДЗП. В исследование включены 154 пациента, соответствующих критериям включения и не имеющих критериев исключения. Средний возраст пациентов 50,0 [38,0; 58,0] лет, 42,9% – мужчины. Распределение по длительности заболевания: менее 5 лет – 45,5%, 5–10 лет – 22,7%, более 10 лет – 31,8%. В динамическое наблюдение после этапа госпитального лечения включено 90 пациентов с редким / частым приемом НПВП, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. В группу динамического наблюдения исходно и через три месяца включено 40 пациентов с ДДЗП, которые соответствовали критериям включения и не имели критериев исключения. В группу контроля вошли 40 практически здоровых человек, не имеющих заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек, без артериальной гипертензии; средний возраст составил 50,0 [38,0; 58,0] лет, 45% мужчин, 55% женщин. Группа обследованных пациентов и группа контроля сопоставимы по полу и возрасту.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты

Проведено исследование СКФ (СКД-ЕРІ) у пациентов с ДДЗП и у лиц группы контроля. Средняя СКФ у больных с ДДЗП составила 77,0 [67,0; 87,0] мл/мин/1,73 м², в группе контроля – 77,5 [66,8; 90,0] мл/мин/1,73 м², $p \geq 0,05$. Снижение СКФ менее

90 мл/мин/1,73 м² выявлено у 121 (78,5%) больного с ДДЗП и менее 60 мл/мин/1,73 м² – у 26 (17%) человек.

У женщин с ДДЗП установлена меньшая СКФ – 72,0 [61,0; 82,0] мл/мин/1,73 м², чем у женщин группы контроля (СКФ 75,0 [66,0; 89,0] мл/мин/1,73 м², $p = 0,03$). У пациентов с ДДЗП моложе 50 лет констатировано достоверное снижение СКФ (83,5 [73,0; 91,5] мл/мин/1,73 м²) по сравнению с СКФ у лиц группы контроля (94,6 [88,4; 105,3] мл/мин/1,73 м², $p = 0,003$). У пациентов с ДДЗП моложе 50 лет исследованные факторы сердечно-сосудистого риска встречались чаще, чем у лиц группы контроля соответствующего возраста (χ^2 с поправкой Йетса = 4,705, точный критерий Фишера $p = 0,0019$).

У пациентов с ДДЗП и с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² по сравнению с пациентами с меньшим ИМТ установлен более высокий уровень АД (96,6 [93,3; 103,3] мм рт. ст., $p < 0,05$), меньше СКФ (67,0 [57,0; 76,0] мл/мин/1,73 м², $p < 0,05$), а сами пациенты были старше (медиана возраста 55,0 [50,6; 59,0] лет, $p < 0,05$).

У 50,6% пациентов с ДДЗП имелась артериальная гипертензия (АГ). Такие пациенты были старше ($p < 0,05$), у них был больше ИМТ ($p < 0,05$), выше уровень холестерина сыворотки крови ($p < 0,05$), меньше СКФ (72,0 [61,0; 83,0] мл/мин/1,73 м², $p < 0,05$). У пациентов с ДДЗП установлена взаимосвязь между СКФ и ИМТ ($r = -0,34$; $p < 0,001$), величиной сердечно-сосудистого риска по шкалам Systematic COronary Risk Evaluation (SCORE) ($r = -0,32$; $p < 0,001$). У мужчин с ДДЗП обнаружена взаимосвязь между СКФ и величиной сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE ($r = -0,47$; $p < 0,001$), у женщин – между СКФ и величиной сердечно-сосудистого риска по шкалам SCORE ($r = -0,44$; $p < 0,001$) и QRISK2 (QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm) ($r = -0,52$; $p < 0,001$). Пациенты с ДДЗП с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений были закономерно старше ($p = 0,001$), имели выше уровень среднего АД ($p = 0,001$) и меньше СКФ ($p = 0,045$), чем пациенты с риском сердечно-сосудистых осложнений менее 5%.

У пациентов с ДДЗП установлена взаимосвязь между уровнем острофазовых показателей воспаления и индексом приёма НПВП за определенный промежуток времени; между функциональной активностью пациентов BASFI и значением индекса приёма НПВП за 365 дней ($r = 0,59$; $p = 0,04$).

Пациенты с выраженным болевым синдромом были старше ($p = 0,0024$), чаще принимали НПВП в течение месяца и в течение года (по индексам приема НПВП за 30 и 365 дней), а СКФ у них была достоверно меньше (68,0 [57,0; 78,0] мл/мин/1,73 м², $p < 0,05$), чем у пациентов с менее интенсивным болевым синдромом (79,0 [68,0; 89,0] мл/мин/1,73 м²).

Для уточнения влияния воспаления, величины сердечно-сосудистого риска, функциональной активности пациентов на СКФ был проведен многофакторный линейный регрессионный анализ данных. Модель результата проведенного анализа представлена в табл. 1.

Таблица 1 — Коэффициенты регрессионного уравнения

Показатель	b	Стандартная ошибка b	β	Стандартная ошибка β	p
ИМТ, кг/м ²	-0,928	0,154	-1,53	0,255	0,0005
Индекс BASFI, баллы	-1,081	0,213	-0,81	0,160	0,0014
СОЭ, мм/ч	0,386	0,145	1,20	0,452	0,0328
ВАШ, пациент	0,831	0,2501	6,92	2,084	0,0127
Индекс приема НПВП за 30 дней, %	-0,168	0,160	-0,09	0,086	0,3271
Уровень СРБ, мг/л	0,525	0,166	2,06	0,653	0,0160

При регрессионном анализе с прямым пошаговым включением отобранных переменных установлено, что на СКФ у больных с ДДЗП значимое влияние оказывают ИМТ, интенсивность болевого синдрома по ВАШ, величина индекса BASFI, СОЭ и уровень СРБ.

Канальцевая дисфункция у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП

У пациентов с ДДЗП выявлено достоверное повышение уровня маркеров почечного повреждения: отношение Ал/Креа мочи ($p = 0,0001$); уровень α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,0001$), уровень ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,0005$), уровень ГГТП/Креа мочи ($p = 0,0001$) по сравнению с показателями у лиц группы контроля.

Нормальный уровень соотношения Ал/Креа мочи (до 30 мг/г) зарегистрирован только у 19,4% пациентов с ДДЗП, при этом у всех из них (100%) был повышен уровень мочевого экскреции α -1-микроглобулина. Уровни ЛДГ/Креа мочи и ГГТП/Креа мочи были в норме только у 40 и 20% пациентов соответственно. У 80,6% пациентов уровень Ал/Креа мочи был выше 30 мг/г, при этом одновременное повышение уровня Ал/Креа мочи и ЛДГ/Креа мочи выявлено у 62,3% пациентов; одновременное повышение уровня Ал/Креа мочи и ГГТП/Креа мочи – у 79,2%; повышение уровня Ал/Креа мочи совместно с повышением уровней ЛДГ/Креа и ГГТП/Креа мочи – у 61,6%. Повышение мочевого экскреции α -1-микроглобулина выявлено у всех (100%) больных с ДДЗП. Повышение уровня ЛДГ/Креа мочи без роста уровня Ал/Креа и ГГТП/Креа мочи определено только у 2,75% пациентов. Повышение уровня ЛДГ/Креа мочи и ГГТП/Креа мочи при нормальном уровне Ал/Креа мочи констатировано у 9,74% пациентов. Повышение уровня ГГТП/Креа мочи без роста уровней

Ал/Креа и ЛДГ/Креа мочи – у 4,62% обследуемых. Повышение уровня ГГТП/Креа и ЛДГ/Креа мочи при нормальном показателе Ал/Креа мочи – у 9,74% пациентов.

У больных с ДДЗП старше 50 лет чаще встречался повышенный уровень Ал/Креа мочи (χ^2 с поправкой Йетса = 5,02, точный критерий Фишера $p = 0,03$). Установлены значимые различия уровней маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП и из группы сравнения в возрасте до 50 лет: повышение уровня Ал/Креа мочи ($p = 0,0002$), α -1-Мг/Креа мочи ($p < 0,0000$), ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,03$), ГГТП/Креа мочи ($p < 0,00001$). Показаны значимые различия уровней маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП и у лиц из группы сравнения в возрасте старше 50 лет: повышение Ал/Креа мочи ($p = 0,00025$), α -1-Мг/Креа мочи ($p < 0,0001$), ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,038$) и ГГТП/Креа мочи ($p = 0,00028$). У пациентов с ДДЗП моложе 50 лет показатель Ал/Креа мочи составил 56,4 [30,5; 81,5] мг/г, старше 50 лет – 43,3 [35,1; 67,6] мг/г ($p = 0,045$).

У пациентов с ИМТ 25–29,9 кг/м² выявлено повышение уровней Ал/Креа мочи ($p = 0,0001$), α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,001$), ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,0001$) и ГГТП/Креа мочи ($p = 0,001$) по сравнению с показателями здоровых лиц. У пациентов с ИМТ до 25 кг/м² выявлено повышение уровня Ал/Креа мочи ($p = 0,0001$), α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,0001$), ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,00001$) и ГГТП/Креа мочи ($p = 0,037$) по сравнению с показателями здоровых лиц. Пациенты с ИМТ > 30 кг/м² имели значимо повышенные уровни Ал/Креа мочи ($p = 0,028$), α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,0001$), ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,00001$), ГГТП/Креа мочи ($p = 0,045$) по сравнению с показателями здоровых лиц. У пациентов с ДДЗП с ИМТ > 30 кг/м² повышен уровень ГГТП/Креа мочи ($p = 0,003$), относительно пациентов с ИМТ < 30 кг/м².

Пациенты с длительностью заболевания более 10 лет существенно больше принимали НПВП: индекс приема НПВП за 30 ($p = 0,031$) и 365 дней ($p = 0,0025$) значимо выше, чем у пациентов с длительностью заболевания менее 5 лет.

Пациенты с ДДЗП и артериальной гипертензией (АГ) были старше ($p = 0,002$), у них были выше ИМТ ($p = 0,0032$), систолическое давление ($p = 0,025$), холестерин сыворотки крови ($p = 0,035$), чем у пациентов без АГ. У пациентов с АГ выше был индекс приема НПВП за 30 дней ($p = 0,049$), соотношение ГГТП/Креа мочи ($p = 0,038$). Пациенты с АГ, не принимавшие АГП, были моложе ($p = 0,035$), с меньшим ИМТ ($p = 0,0025$), но у них были выше показатели Ал/Креа мочи ($p = 0,026$), ГГТП/Креа мочи ($p = 0,039$), чем у пациентов, регулярно принимавших АГП.

У пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП, определена взаимосвязь между уровнем экскреции Ал/Креа мочи и значениями показателей по шкалам ВАШ ($r = 0,62$; $p = 0,02$), BASFI ($r = 0,39$; $p = 0,01$); между уровнем экскреции α -1-микроглобулин/Кр мочи и

значением по шкале ВАШ ($r = 0,42$; $p = 0,001$); уровнем ЛДГ/Креа мочи и значением по шкале BASFI ($r = 0,58$; $p = 0,01$).

У пациентов с ДДЗП проводилось исследование антител IgA к CD74 и оценка маркеров почечного повреждения ($n = 40$). Больные этой группы страдали болевым синдромом в спине в течение 5 лет, у них был повышен уровень маркеров почечного повреждения, а показатель IgA к CD74 – в пределах референтных значений. Мужчины с ДДЗП в этой группе пациентов имели более высокую величину СРБ ($p = 0,0034$) с тенденцией к повышенному уровню IgA к CD74 ($p = 0,08$). При этом экскреция α -1-Мг/Креа у женщин была значимо больше ($p = 0,00035$), чем у мужчин. У мужчин указана взаимосвязь между уровнем IgA к CD74 и уровнем ГГТП/Креа мочи ($r = -0,52$; $p = 0,01$); у женщин – между уровнем IgA к CD74 и Ал/Креа мочи ($r = -0,44$; $p = 0,04$), уровнем ЛДГ/Креа мочи ($r = -0,44$; $p = 0,03$).

Особенности состояния почек у пациентов с ДДЗП при различных режимах приема НПВП

Были выделены две группы пациентов – частого (4 и более раз в неделю) и редкого (менее 4 раз в неделю) приема НПВП. Пациенты двух групп не различались по возрасту, длительности и возрасту начала заболевания. СКФ у пациентов с ДДЗП при разном режиме приема НПВП представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Скорость клубочковой фильтрации у пациентов с ДДЗП при разном режиме приема НПВП

СКФ	Частый прием НПВП, $n = 51, \%$	Редкий прием НПВП, $n = 105, \%$
≥ 90 мл/мин/1,73 м ²	22,5	25,4
$\geq 89-60$ мл/мин/1,73 м ²	62,5	60,9
$\geq 59-45$ мл/мин/1,73 м ²	12,5	15,5
$\geq 44-30$ мл/мин/1,73 м ²	2,5	1,8

При повторном обследовании у пациентов ($n = 90$) не отмечено достоверного изменения СКФ по сравнению с исходным уровнем; не изменился уровень Ал/Креа мочи, α -1-Мг/Креа мочи, ЛДГ/Креа мочи, ГГТП/Креа мочи.

Через три месяца наблюдения у пациентов с ДДЗП ($n = 40$), принимающих НПВП по поводу болей в спине, было проведено исследование маркеров почечного повреждения.

После этапа стационарного лечения пациенты с ДДЗП как с частым, так и с редким режимом приема препаратов снижали потребление НПВП по поводу боли в спине до 1–2 приемов в неделю. Данные о маркерах почечного повреждения, полученные в результате динамического наблюдения, представлены в табл. 3–4.

Таблица 3 — Уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП с редким приемом НПВП в динамике

Показатели	Визит 1, n = 63	Визит 2, n = 63	Визит 3, n = 28
Ал/Кр, мг/г	49,2 [33,2; 78,4]	47,6 [31,9; 77,0]	37,0 [19,1; 45,5]*
α -1-Мг/Креа, мг/г	116,2 [84,1; 205,0]"	146,3 [115,3; 215,9]	87,5 [48,6; 212,6]&'
ЛДГ/Кр, ЕД/ммоль	6,3 [2,2; 11,6]	3,8 [2,7; 6,4]	2,3 [1,6; 3,7]*
ГГТП/Кр, ЕД/ммоль	5,9 [4,8; 8,3]	6,3 [4,3; 8,0]	3,1 [2,2; 5,2]*
СКФ мл/мин/1.73 м ²	77,5 [64,0; 89,0]	75,0 [56,0; 86,0]	91,0 [79,0; 92,0]*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями на визитах 3 и 1, визит 3 и 2;

" – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, визиты 1 и 2;

& – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, визиты 2 и 3;

' – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, визиты 1 и 3.

Таблица 4 — Уровни маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП с частым приемом НПВП в динамике

Показатели	Визит 1, n = 27	Визит 2, n = 27	Визит 3, n = 12
Ал/Кр, мг/г	71,7 [43,9; 98,0]	46,2 [36,4; 68,9]	45,5 [28,1; 84,7]
α -1-Мг/Креа, мг/г	153,2 [76,5; 243,1]	144,1 [105,2; 219,2]	116,9 [98,3; 172,6]
ЛДГ/Кр, ЕД/ммоль	3,8 [2,6; 5,3]	2,7 [2,2; 4,4]	2,5 [1,9; 3,4]
ГГТП/Кр, ЕД/ммоль	6,2 [4,9; 9,6]	6,8 [4,4; 9,3]	4,1 [4,0; 5,3]
СКФ, мл/мин/1.73 м ²	77,5 [65,0; 83,0]	76,0 [62,0; 90,0]	84,5 [70,0; 90,0]*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, визиты 2 и 3.

Уровень Ал/Креа мочи исходно у пациентов с частым приёмом НПВП был существенно выше, чем у пациентов с редким режимом ($p = 0,003$). При динамическом наблюдении уровень Ал/Креа мочи у пациентов с частым режимом приема НПВП существенно не изменялся ($p \geq 0,05$), а у пациентов с редким режимом приема НПВП

отмечено снижение уровня Ал/Креа мочи на амбулаторном этапе наблюдения по сравнению с исходными значениями ($p = 0,0035$).

У пациентов с частым приемом НПВП в динамике существенно не изменился и уровень экскреции α -1-Мг/Креа мочи ($p \geq 0,05$), а у пациентов с предшествующим редким приемом НПВП во время лечения в стационаре установлено увеличение экскреции α -1-Мг/Креа мочи ($p = 0,004$). Уже на амбулаторном этапе отмечено снижение уровня экскреции α -1-Мг/Креа в моче ($p = 0,035$).

Уровень маркеров канальцевой дисфункции повреждения у пациентов с частым режимом приема НПВП при динамическом наблюдении существенно не менялся ($p \geq 0,05$), а у пациентов с предшествующим редким приемом НПВП уже на амбулаторном этапе отмечено снижение уровня ЛДГ/Креа мочи ($p = 0,0045$) и ГГТП/Креа мочи ($p = 0,01$) относительно исходного.

У пациентов с редким и частым приемом НПВП исходно СКФ существенно не различалась ($p \geq 0,05$), в динамике у пациентов с предшествующим редким приемом НПВП отмечено достоверное повышение СКФ через три месяца по сравнению со СКФ в начале наблюдения ($p = 0,03$). У пациентов с исходным частым приемом НПВП выявлено достоверное повышение СКФ через 3 месяца по сравнению со стационарным этапом ($p = 0,02$).

Повреждение почек у больных со ДДЗП, принимавших НПВП, при динамическом наблюдении

Проведен анализ изменений в динамике маркеров почечного повреждения у 40 (72,5% мужчин и 27,5% женщин) больных с ДДЗП в течение трех месяцев наблюдения. У пациентов на фоне терапии установлена положительная динамика изменений клинико-функционального статуса (второй визит): уменьшилась интенсивность боли по ВАШ пациента до 2,0 [2,0; 3,0] ($p = 0,001$); по ВАШ врача – до 2,0 [2,0; 3,0] ($p = 0,001$); улучшилась функциональная активность по BASFI – 21,0 [10,0; 24,0] ($p = 0,02$); по модифицированному тесту – 6,0 [5,0; 7,0] ($p = 0,02$). У пациентов отмечено достоверное снижение уровня СРБ (2,5 [1,5; 3,5] мг/л) по сравнению с исходным ($p = 0,025$).

Через три месяца наблюдения у пациентов с ДДЗП ($n = 40$) проведено исследование маркеров почечного повреждения (табл. 5).

Во время второго визита у пациентов с ДДЗП не отмечено достоверного изменения СКФ ($p \geq 0,05$), уровней Ал/Креа мочи ($p \geq 0,05$), α -1-Мг/Креа мочи ($p \geq 0,05$), ЛДГ/Креа мочи ($p \geq 0,05$), ГГТП/Креа мочи ($p \geq 0,05$) относительно исходных значений. Выявлено снижение уровня Ал/Креа мочи через три месяца по сравнению с исходным уровнем

($p = 0,03$). При динамическом наблюдении установлено значимое снижение уровня ГГТП/Креа мочи во время второго ($p = 0,001$) и третьего ($p = 0,0002$) визитов, достоверное снижение уровня ЛДГ/Креа мочи (третий визит) по сравнению с исходным ($p = 0,0045$). У пациентов отмечено достоверное повышение СКФ через три месяца по сравнению с исходной СКФ ($p = 0,03$).

Таблица 5 — Уровень маркеров почечного повреждения у пациентов с ДДЗП при динамическом наблюдении

Показатели	Визит 1, n = 40	Визит 2, n = 40	Визит 3, n = 40
Ал/Кр, мг/г	53,3 [33,5; 77,5]	44,3 [31,9; 76,9]	38,9 [22,5; 50,1]*
α -1-Мг/Креа, мг/г	119,1 [80,9; 194,3]	122,3 [83,4; 213,9]	101,1 [61,7; 194,4]
ЛДГ/Кр, ЕД/ммоль	3,7 [2,0; 7,4]	3,6 [1,9; 4,9]	2,9 [1,7; 4,2]*
ГГТП/Кр, ЕД/ммоль	6,7 [4,4; 8,5]	5,5 [3,5; 7,0]	3,5 [2,1; 4,4]*
СКФ мл/мин/1.73 м ²	79,0 [65,0; 87,0]	81,0 [62,0; 90,0]	82,0 [67,0; 92,0]*

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями, визиты 1 и 3, у пациентов с ДДЗП.

Исследование антител IgA к CD74 у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника

Методом случайной выборки было отобрано 40 больных с ДДЗП с определением уровня IgA к CD74 в сыворотке крови. У 28 (70%) пациентов установлен уровень IgA к CD74 в пределах референтных значений, а у 12 (30%) он превышал пороговое значение. Отмечена тенденция к увеличению частоты встречаемости повышенного уровня IgA к CD74 в крови у пациентов с дебютом боли в возрасте младше 45 лет (χ^2 с поправкой Йетса = 1,512, точный критерий Фишера $p = 0,15704$); у мужчин чаще встречалось повышение уровня порогового значения IgA к CD74 (χ^2 с поправкой Йетса = 0,075, точный критерий Фишера $p = 0,72$), чем у женщин. При этом у мужчин с ДДЗП с повышенным уровнем аутоантител IgA к CD74 установлен и более высокий уровень СРБ ($p < 0,05$), чем у мужчин с уровнем аутоантител IgA к CD74 ниже порогового значения.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов выявлена высокая частота встречаемости (96,2%) поражения почек в виде снижения скорости клубочковой фильтрации до уровня менее 60 мл/мин/1,73 м² и / или экскреции альбумина с мочой более 30 мг/г.

2. У 78,5% больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника установлена скорость клубочковой фильтрации менее 90 мл/мин/1,73 м²; выявлена взаимосвязь между скоростью клубочковой фильтрации и выраженностью болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, значением Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, скоростью оседания эритроцитов, уровнем С-реактивного белка, длительностью заболевания.

3. У большинства пациентов (80,6%) с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов констатировано повышение экскреции альбумина с мочой выше 30 мг/г, у 100% пациентов установлено повышение экскреции α -1-микроглобулина с мочой. Более выраженная канальцевая дисфункция отмечена у пациентов при наличии артериальной гипертензии, особенно в отсутствие приема антигипертензивных препаратов.

4. Канальцевая дисфункция отмечена у всех пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов независимо от режима приема (редкий / частый) препаратов.

5. У больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника в ходе динамического наблюдения через три месяца отмечено улучшение состояния почек: повышение скорости клубочковой фильтрации, снижение уровня экскреции альбумина с мочой, ферментурии (лактатдегидрогеназы / креатинина и γ -глутамилтранспептидазы / креатинина мочи) при сохранении повышенной экскреции α -1-микроглобулина.

6. У трети пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника с хронической болью в спине выявлено повышение уровня титра аутоантител иммуноглобулина класса А к антигену CD74. У пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника мужского пола уровень иммуноглобулина класса А к CD74 ассоциирован с повышением уровня С-реактивного белка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:

1. С целью выявления поражения почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты, целесообразно проводить оценку функции почек – определение скорости клубочковой фильтрации, уровня мочевого экскреции альбумина и α -1-микроглобулина, ферментов в моче.

2. Пациенты старшей возрастной категории и с более выраженным болевым синдромом больше подвержены риску поражения почек на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, в связи с чем у них целесообразно проводить контроль маркеров канальцевой дисфункции.

3. У пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском, принимающих в связи с болевым синдромом нестероидные противовоспалительные препараты, целесообразно исследование не только скорости клубочковой фильтрации, но и уровня экскреции альбумина с мочой.

4. С целью раннего определения канальцевой дисфункции у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, получающих нестероидные противовоспалительные препараты, целесообразно определять и оценивать динамику изменений значений таких маркеров, как альбумин / креатинин мочи и α -1-микроглобулин / креатинин мочи, лактатдегидрогеназы / креатинин и γ -глутамилтранспептидазы / креатинин мочи.

5. Для дифференциальной диагностики, различения с другими причинами возникновения болевого синдрома в спине возможно исследование уровня иммуноглобулина А к CD74 в сыворотке крови у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Основной целью повышения эффективности и безопасности применяемого режима использования НПВП является рост качества жизни пациентов с ДДЗП. В связи с этим большой интерес представляет дальнейшее проведение длительного проспективного исследования особенностей и выраженности почечной дисфункции у пациентов с ДДЗП, принимающих НПВП. У пациентов молодого возраста необходимо проводить более тщательную дифференциальную диагностику болевого синдрома в спине. Для дифференциальной диагностики и разграничения с другими причинами возникновения болевого синдрома в спине требуется дальнейшее изучение возможности использования уровня IgA к CD74 в сыворотке крови у пациентов с хронической болью в спине.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ранние маркеры почечного повреждения и скорость клубочковой фильтрации у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, Д.А. Патрикеева, А.П. Ребров // *Материалы XI Национального конгресса терапевтов.* – М., 2016 – С.90.
2. Нарушение функции почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника и аксиальными спондилоартритами, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, Э.В. Хондкрян, А.П. Ребров // *Клиническая нефрология.* – 2017. – № 4. – С. 29-32 (**ВАК**).
3. Противовоспалительная терапия при хронической боли в спине / И.З. Гайдукова, **Д.М. Бичурина**, Ю.Р. Попова, А.П. Ребров // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2017. – Т. 117. – № 12. – С.46-51 (**Scopus**).
4. Состояние почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // *Материалы VII Съезда ревматологов.* – М., 2017.– С.45.
5. Сердечно-сосудистые риски и состояние почек у пациентов дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // *Материалы VII Съезда ревматологов.* – М., 2017.– С.46.
6. Состояние почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, применяющих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // *Материалы VII Съезда ревматологов.* – М., 2017.– С.46.
7. Взаимосвязь функции почек и печени с риском фатальных сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // *Материалы Российского национального конгресса кардиологов. Кардиология 2017: профессиональное образование, наука и инновации.* – СПб., 2017. - С.452.
8. Состояние почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающих нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // *Сборник материалов Всероссийской конференции молодых терапевтов в рамках терапевтического форума «Мультидисциплинарный больной».* – М., 2017. – С.14.

9. Скрытая проблема: сердечно-сосудистые риски и поражение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника, принимающие нестероидные противовоспалительные препараты / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // Материалы XII Национального конгресса терапевтов. – М., 2017. – С. 158.

10. Повторные короткие курсы нестероидных противовоспалительных препаратов и повреждение почек у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, Д.А. Патрикеева, А.П. Ребров // **Современная ревматология**. – 2018. – Т. 12. – № 3. – С. 94-97 (ВАК).

11. Эффективность и почечная безопасность применения мелоксикама у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника: результаты научной программы "Момент" / **Д.М. Бичурина**, И.З. Гайдукова, А.П. Ребров // **Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова**. – 2018. – Т.10. – № 4. – С.31-36 (ВАК).

12. Anti-inflammatory treatment in chronic back pain / I.Z. Gaydukova, Y.R. Popova, **Д.М. Bichurina**, A.P. Rebrov // **Neuroscience and Behavioral Physiology**. - 2019. Т. 49, № 2. - С. 275-279 (Scopus).

13. Уровень IgA антител к CD74 у пациентов со спондилоартритами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника. / А.П. Ребров, И.З. Гайдукова, А.В. Апаркина, М.А. Королев, К.Н. Сафарова, К.Д. Дорогойкина, **Д.М. Бичурина** // **Архивъ внутренней медицины**.- 2022 - 12(4).- С. 310-315 (ВАК).

14. Уровень IgA-антитела к CD 74 у пациентов со спондилоартритами и дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника / А.П. Ребров, А.В. Апаркина, К.Н. Сафарова, К.Д. Дорогойкина, **Д.М. Бичурина** // Материалы XVI Национального конгресса терапевтов с международным участием. Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева. – М., 2021. – С. 59-60.

15. Исследование уровня IgA-антител к CD74 у пациентов с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника / А.В. Апаркина, **Д.М. Бичурина**, А.П. Ребров // Материалы Всероссийского терапевтического конгресса с международным участием «Боткинские чтения». – СПб: Санкт-Петербургская общественная организация «Человек и его здоровье», 2022. – С.15-16.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АГ – артериальная гипертензия
- АГП – антигипертензивные препараты
- АД – артериальное давление
- Ал/Креа – соотношение «альбумин / креатинин мочи»
- ВАШ – визуально аналоговая шкала
- ГТП – глутамилтранспептидаза
- ГТП/Креа – соотношение « γ -глутамилтранспептидаза / креатинин мочи»
- ДДЗП – дегенеративно-дистрофические заболевания позвоночника
- ИМТ – индекс массы тела
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- ЛДГ/Креа – соотношение «лактатдегидрогеназа / креатинин мочи»
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- СКФ – скорость клубочковой фильтрации
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СРБ – С-реактивный белок
- ХБП – хроническая болезнь почек
- СКД-EPI – Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
- BASFI – bath ankylosing spondylitis functional index
- Ig – иммуноглобулин
- P – коэффициент статистической значимости
- QRISK – QRESEARCH Cardiovascular Risk Algorithm
- QRISK2 – шкала оценки 10-летнего риска инфаркта миокарда и инсульта, 2-й пересмотр
- SCORE – Systematic COronary Risk Evaluation (шкала риска смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет)
- α -1-Мг/Креа – соотношение « α 1-микроглобулин / креатинин мочи»