

© ОСТРОУМОВА О.Д., КЛЕПИКОВА М.В., ДЖАМИХОВ К.К., ДЁ В.А., ЛИТВИНОВА С.Н.

УДК 616.61-002.4:615.06

DOI: 10.20333/2500136-2020-5-49-62

Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз

О.Д. Остроумова^{1,2}, М.В. Клепикова¹, К.К. Джамихов¹, В.А. Дё¹, С.Н. Литвинова¹

¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация

Резюме. В современной медицине все чаще возникает необходимость использования большого количества лекарственных средств (ЛС) у одного пациента. Это может приводить к потенцированию нефротоксических нежелательных реакций (НР) между препаратами. Одним из проявлений лекарственно-индуцированного поражения почек является острый канальцевый некроз (ОКН), который обуславливает развитие тяжелых осложнений, сопряженных с использованием гемодиализа и высоким риском летальности. Целью данного обзора является анализ данных литературы о группах ЛС и отдельных препаратах, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного ОКН, факторах риска, методах профилактики и лечения. К факторам риска развития лекарственно-индуцированного ОКН относятся как общие, связанные с развитием лекарственно-индуцированного острого повреждения почек (например, возраст, наличие в анамнезе хронической болезни почек и др.), так и специфические, характерные для определенных групп медикаментов. Наиболее часто лекарственно-индуцированный ОКН развивается на фоне приема антибактериальных, противовирусных и противоопухолевых препаратов. Основным способом лечения лекарственно-индуцированного ОКН является отмена нефротоксичного ЛС, если же это условие невыполнимо, то существуют определенные схемы ведения пациентов. Для профилактики и ранней диагностики лекарственно-индуцированного ОКН, что является залогом благоприятного прогноза, необходимо повышать информированность врачей разных специальностей о существовании подобных осложнений фармакотерапии.

Ключевые слова: острое повреждение почек, лекарственно-индуцированное острое повреждение почек, острый канальцевый некроз, лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Остроумова ОД, Клепикова МВ, Джамихов КК, Дё ВА, Литвинова СН. Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(5):49-62. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-49-62

Drug-induced acute tubular necrosis

O.D. Ostroumova^{1,2}, M.V. Klepikova¹, K.K. Dzamikhov¹, V.A. De¹, S.N. Litvinova¹

¹ Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow 127473, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russian Federation

Abstract. Nowadays, there is an increasing necessity to use a lot of medical products (MP) in one patient. This can lead to potential nephrotoxic adverse reactions (ADRs) among drugs. One of drug-induced kidney damage manifestations is acute tubular necrosis (ATN), which causes the development of severe complications associated with the use of hemodialysis and a high risk of mortality. The purpose of this review is to analyze literature data concerning groups of drugs and individual drugs, the intake of which is associated with the development of drug-induced ATN, risk factors, prevention and treatment methods. Among drug-induced ATN development risk factors are both general, associated with the development of drug-induced acute kidney damage (for example, age, history of chronic kidney disease, etc.), and specific ones, typical for certain groups of drugs. Most often, drug-induced ATN develops while taking antibacterial, antiviral and anticancer drugs. The main method of treatment for drug-induced ATN is abolition of nephrotoxic drugs, but if it is impossible, then there are certain patient management schemes. To prevent and to diagnose drug-induced ATN at early stages, that is the key for favorable prognosis, it is necessary to aware of doctors of different specialties about such pharmacotherapy complications.

Key words: acute kidney injury, drug-induced acute kidney injury, acute tubular necrosis, drug-induced acute tubular necrosis, drugs, adverse drug reactions.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Ostroumova OD, Klepikova MV, Dzamikhov KK, De VA, Litvinova SN. Drug-induced acute tubular necrosis. *Siberian Medical Review*. 2020; (5): 49-62. DOI: 10.20333/2500136-2020-5-49-62

Введение

Острый канальцевый некроз (ОКН) или острый тубулярный некроз – это заболевание почек, характеризующееся острым поражением и дисфункцией канальцевых клеток [1]. Под канальцевым некрозом понимают развитие некробиотических изменений эпителиальных клеток канальцев той или иной степени выраженности [2]. Одной из причин развития ОКН является прием определенных нефротоксичных лекарственных средств (ЛС). Лекарственно-индуцированный ОКН является одним из фенотипов лекарственно-индуцированного острого повреждения почек (ОПП), наиболее полная классификация которого была представлена Н. Izzedine и М. Perazella в 2017 г. [3].

Распространенность. В развивающихся странах частота выявления ОКН в амбулаторных условиях составляет от 5 до 70%, на долю внутрибольничных случаев ОКН приходится от 35 до 50% [4]. ОКН составляет от 5% (амбулаторное звено) до 35% (стационары) от всех случаев ОПП и является наиболее распространенным его фенотипом [5-7]. К препаратам с самой большой частотой развития лекарственно-индуцированного ОКН относятся амфотерицин В (до 65%), колистин (до 45%), ацикловир (до 48%) и аминогликозиды (до 25%) [4].

Морфология. Выделяют 3 стадии острого канальцевого некроза: начальная, олигоанурическая, стадия восстановления диуреза [8]. В начальной стадии на-

блюдаются венозное полнокровие пирамид и ишемия коры (спавшиеся капилляры клубочков, сужен просвет артериол), также определяются отек и лимфостаз интерстиция интермедиарной зоны. В эпителии канальцев - дистрофия (гиалиново-капельная, гидropическая, жировая), их просветы расширены, в них содержатся цилиндры [8]. В олигоанурической стадии наблюдаются некроз эпителиальных клеток и разрывы базальной мембраны (преимущественно дистальных канальцев - тубулорексис); в месте разрушения базальной мембраны возникает обычно выраженный воспалительный процесс - лейкоцитарная инфильтрация, кровоизлияния, отек интерстиция [8]. В просвете дистальных канальцев отмечают цилиндры. Токсический острый канальцевый некроз отличается от ишемического тем, что при нем формируются обширные некрозы канальцевого эпителия [8]. В стадию восстановления диуреза клубочки становятся полнокровными, воспалительная инфильтрация и отек интерстиция уменьшаются. Наблюдается регенерация эпителия канальцев, появляются новые клетки, увеличиваются размеров клеток и их ядер [8]. В участках с сохранившейся базальной мембраной происходит полная регенерация, при разрушении базальной мембраны образуются очаги склероза [8].

Термин «канальцевый некроз» не вполне точно отражает морфологическую сущность процесса, т.к. в процессе ОПП помимо некроза не менее важным событием является развитие апоптоза эпителиальных клеток. В настоящее время некробиоз рассматривают как тонко регулируемый молекулярный процесс (так называемый некроптоз) [2, 9].

Патофизиологические механизмы. По патофизиологическому механизму развития выделяют 3 типа канальцевого некроза: ишемический, токсический и пигментный [2]. Ишемический канальцевый некроз обусловлен развитием гипоперфузии почек в результате снижения системной или локальной (внутрипочечной) гемодинамики. Следствием развития тканевой гипоксии в результате длительной ишемии канальцевого аппарата и микрососудистого поражения, является повышение уровня активных форм кислорода и снижение аденозинтрифосфата, что приводит к развитию сначала дисфункции, а затем и к гибели клеток [7]. Другая причина развития ишемического канальцевого некроза связана с нарушениями проходимости сосудистого русла почек [2]. Воздействие экзотоксинов и ксенобиотиков приводит к развитию токсического канальцевого некроза в результате прямого повреждения эпителия канальцев. Механизм повреждения канальцевого эпителия, приводящий к пигментному канальцевому некрозу, заключается в резком повышении концентрации свободного миоглобина и гемоглобина в циркуляции и в просвете канальцев в результате рабдомиолиза или внутрисосудистого гемолиза [2, 3, 10].

Клиническая картина. ОКН в большинстве случаев сопровождается появлением клинических симптомов и признаков ОПП. Обычно на ранней стадии

при тяжелом ОПП развивается олигурия или даже анурия. Однако, диурез может и не снижаться, если ОКН протекает в менее тяжелой форме, что, например, характерно для ОКН, ассоциированного с приемом аминогликозидов. Лекарственно-индуцированный ОКН следует заподозрить в том случае, когда уровень креатинина сыворотки крови повышается $\geq 0,3$ мг/дл/сутки по сравнению с исходным уровнем или имеет место повышение уровня креатинина сыворотки в 1,5-2,0 раза от исходного после воздействия явного триггерного фактора - ЛС с известными нефротоксичными свойствами. Следует помнить, что повышение уровня креатинина может наблюдаться не только в первые сутки, но и спустя 1-2 дня после инициации лечения определенными ЛС и даже еще более отсрочено (например, при аминогликозид-индуцированном ОКН). Характерные для ОКН лабораторные данные включают также снижение осмольности мочи < 450 (обычно даже < 350) мосмоль/кг, удельного веса мочи $\leq 1,010$, соотношения уровня креатинина в моче/плазме < 20 . При микроскопии мочевого осадка выявляются в большом количестве грязно-коричневые зернистые цилиндры, а также эпителиально-клеточные цилиндры и/или свободные клетки эпителия. Следует учитывать тот факт, что данные критерии могут не распространяться на пациентов, недавно получавших терапию диуретиками, или с наличием хронической болезни почек [1, 11, 12].

Определенное значение в диагностике ОКН имеют инструментальные методы исследования: ультразвуковое исследование почек с доплерографией, рентгенография, компьютерная томография [13]. При экскреторной урографии при ОКН выявляют увеличение размеров почек, удлиняется время контрастирования паренхимы [14]. При ультразвуковом исследовании почек при ОКН имеет место повышение эхогенности коркового вещества. Также можно обнаружить изменения скоростных параметров кровотока при доплерографическом анализе [15]. При компьютерной томографии для ОКН типично снижение накопления контраста в корковом слое почки с сохранением контрастирования мозгового слоя и тонкого ободка субкапсулярной ткани коркового слоя [11, 16].

После ОКН у части пациентов функция почек восстанавливается, однако у некоторых пациентов развивается необратимое снижение их функции [11]. При устранении первопричины ОКН, в случае лекарственно-индуцированного ОКН - это отмена препарата-индуктора, краткосрочный прогноз для пациентов, не имеющих других факторов риска развития ОКН, хороший: уровень креатинина в сыворотке, как правило, возвращается к нормальному или почти нормальному значению в течение 1-3 недель. Риски развития серьезных осложнений и летального исхода возрастают у пациентов с серьезным (-и) фоновым (-и) заболеванием (-ями), даже если имеет место не тяжелое течение ОКН. Прогноз лучше у пациентов, у которых отсутствуют показания к проведению методов интенсивной терапии (смертность 32%), чем

у тех больных, которым они требуются (смертность 72%). Главными предикторами смертности считаются уменьшение объема мочи (например, анурия, олигурия), степень тяжести основного и сопутствующих заболеваний/состояний [1, 2]. Однако, у пациентов, которые выжили после ОКН, повышается риск развития хронической болезни почек [1].

В настоящем обзоре мы хотели бы рассмотреть ОКН, ассоциированный с применением ЛС, не касаясь вопросов контраст-индуцированной нефропатии, синдрома лизиса опухоли, паранеопластических и парапротеинемических нефропатий и последствий лучевой терапии. Далее будут представлены литературные данные о наиболее значимых классах ЛС и отдельных препаратах, прием которых ассоциирован с развитием ОКН.

ОКН развивается при использовании таких препаратов, как антимикробные средства (аминогликозиды, тетрациклины, цефалоспорины), противовирусные (тенофовир, ацикловир) и противогрибковые (амфотерицин) препараты, нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), например, напроксен, ингибиторы кальциневрина, антикоагулянты, орлистат, золендронат [17, 18], а также ряда противоопухолевых препаратов (табл.). К противоопухолевым препаратам, вызывающим ОКН, относятся препараты платины, алкилирующие препараты, антиметаболиты, противоопухолевые антибиотики, препараты хлорэтилнитрозомочевина, а также таргетные препараты (табл.) [3, 17, 19].

Таблица

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ОКН [3,7, 20-54]

Table

Drugs, the intake of which, is associated with ATN development [3,7, 20-54]

Препарат	Частота	Механизм ОКН	Уровень доказательности
Антимикробные и антипротозойные ЛС			
Аминогликозиды	5-25%	Прямое повреждение канальцевого эпителия	A
Тетрациклины	Нет данных	При комбинированном использовании с другими нефротоксичными препаратами. Механизм не известен	C
Цефалоспорины	12,7%	Прямое повреждение канальцевого эпителия	C
Полимиксины			
Колистин	43-45%	Прямое повреждение канальцевого эпителия	A
Ванкомицин	5-15%	Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции а. afferens на фоне окислительного стресса, митохондриальная дисфункция и апоптоз	A
Пентамидин	Нет данных	Прямое повреждение канальцевого эпителия	C
Хинин	Нет данных	Прямое токсическое воздействие на клетки почечных канальцев, внутрисосудистый гемолиз	C
Противогрибковые ЛС			
Амфотерицин В	20-65%	Прямое повреждение эпителия канальцев, ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции а. afferens	A
Амфотерицин В [липидный комплекс]	15-25%		A
Противовирусные препараты			
Теновир	Нет данных	Повреждение проксимальных канальцев	C
Ацикловир	12-48%	Вторичное повреждение канальцев, в результате закупорки канальцев образующимися кристаллами.	C
Цидофовир	Нет данных	Апоптоз канальцевого эпителия	C
Иммуносупрессоры, блокаторы кальциневрина			
Циклоспорин	Нет данных	Прямое повреждение эпителия канальцев, ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции а. afferens	C
Такролимус	Нет данных		C
Нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики			
Напроксен	1-5%	Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазоконстрикции а. afferens	C
Парацетамол	1-2%	Прямое повреждение эпителия канальцев	C
Препараты, применяющиеся при лечении сердечно-сосудистых заболеваний			
Ингибиторы АПФ Каптоприл	Нет данных	Ишемия и снижение клубочковой фильтрации вследствие вазодилатации а. efferens	C
Статины Ловастатин, Розувастатин	Нет данных	Рабдомиолиз, прямое повреждение эпителия канальцев	C
Антикоагулянты Варфарин Апиксабан	Нет данных	Вторичное повреждение канальцев, в результате закупорки канальцев образующимися кристаллами.	C
Ингибиторы липаз желудочно-кишечного тракта			
Орлистат	Нет данных	Вторичное повреждение канальцев в результате закупорки канальцев образующимися кристаллами оксалатов	C

Детоксицирующие средства, включая антидоты			
Деферализокс	Нет данных	Прямое токсическое воздействие на клетки эпителия почечных канальцев	C
Противоопухолевые средства			
Алкилирующие средства			
Препараты платины: Карбопластин Ципластин Оксалиплатин	6% 10-30% Нет данных	Прямое повреждение эпителия канальцев	C A C
Циклофосфамид	6%	Прямое повреждение эпителия дистальных отделов канальцев	A
Ифосфамид	18–28 %	Прямое повреждение канальцевого эпителия	A
Препараты хлорэтилнитрозо-мочевины Кармустин Семустин Бендамустин Ломустин	Нет данных	Прямое повреждение эпителия канальцев	C
Противоопухолевые ингибиторы протеинкиназ			
Алектиниб	Нет данных	Прямое повреждение эпителия канальцев	C
Иматиниб Кризотиниб Вемурафиниб Дабрафениб Сиролимус Темсиролимус		Не известен	
Бисфосфонаты			
Памидронат	2–10 %	Не известен	C
Золендронат	9-15%	Апоптоз канальцевого эпителия	C
Ингибиторы ангиогенеза			
Афлиберцепт Бевацизумаб	Нет данных	Вторичный ОКН, вследствие повреждения эндотелия	C
Противоопухолевые гормональные средства и антагонисты гормонов			
Эстрамустин	Нет данных	При комбинированном использовании с другими противоопухолевыми препаратами	C
Антиметаболиты			
Аналоги пиримидина 5-Флуороурацил Азацитидин	Нет данных	При комбинированном использовании с другими противоопухолевыми препаратами	C
Аналоги фолиевой кислоты Метотрексат Пеметрексед	Нет данных	Прямое повреждение эпителия канальцев	C
Аналоги пурина Пентостатин Меркаптопурин	Нет данных	При комбинированном использовании с другими противоопухолевыми препаратами	C
Противоопухолевые антибиотики			
Стрептозоцин	26-73%	Прямое повреждение эпителия канальцев	C
Другие противоопухолевые средства			
Карфилозомиб	Нет данных	Не известен. При комбинированном использовании с другими противоопухолевыми препаратами.	C
CAR T-cells	Нет данных	Не известен	C
Интерлейкин-2	Нет данных	Не известен	C
Леналидомид	Нет данных	Не известен При комбинированном использовании с другими противоопухолевыми препаратами	C

Примечание: уровни доказательности [7]: A - данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень B - данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу "случай-контроль", метаанализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень C - данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

АПФ – ангиотензин-превращающий фермент, ЛС - лекарственные средства, ОКН - острый канальцевый некроз, CAR T-cells - терапия, основанная на использовании T-клеток с химерическими антигенными рецепторами к специфическим опухолевым антигенам.

Note: evidence levels [7]: A - data from one or more randomized controlled clinical trials; level B - data from prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyzes and / or post-marketing studies; level C - data from one or more published case reports or case series.

ACE - angiotensin-converting enzyme, MP – medical product, ATN - acute tubular necrosis, CAR T-cells - therapy based on the use of T-cells with chimeric antigen receptors for specific tumor antigens.

Аминогликозиды. ОКН является типичным проявлением повреждения почек в результате воздействия аминогликозидов [3, 56-63]. Аминогликозид-индуцированный ОКН встречается у 5-25% пролеченных пациентов [7, 22], такие существенные различия в его распространенности, по-видимому, обусловлены разными подходами к диагностике, особенностями исследуемых популяций пациентов и длительностью терапии аминогликозидами [7, 22].

Токсическое действие аминогликозидов сопровождается повреждением не только проксимальных канальцев, но и петли Генле и собирательных трубочек [56, 59, 61, 62, 64]. Механизм токсического действия аминогликозидов связан с их накоплением внутри эндосомальных и лизосомальных вакуолей эпителиальных клеток, выстилающих сегменты S1 и S2 проксимальных канальцев [7, 65]. В токсических дозах аминогликозиды вызывают нарушение проницаемости клеточных мембран митохондрий и лизосом нефротелиоцитов, накопление ламеллярных включений внутри лизосом (фосфолипиды), а затем, по механизму активации оксидативного стресса и липопероксидации, разрушение клеток. Фосфолипаза ингибирует лизосомальное накопление препарата, вызывая образование фосфолипидно-белковых агрегатов, так называемых миелоидных телец, которые способствуют гибели клеток и некрозу канальцев почки [7, 66]. При этом с мочой выделяются большие количества фосфолипидов [56, 60]. Также в развитии ОКН, ассоциированного с приемом аминогликозидов, большую роль играет окислительный стресс [56, 61, 63, 67].

К факторам риска развития аминогликозид-индуцированного ОКН, помимо общих факторов риска ОПП [7], относят возраст старше 50 лет, ранее существовавшее нарушение функции почек, гиповолемию, артериальную гипотензию, цирроз печени, сахарный диабет, сепсис, длительность лечения данными ЛС более 3 дней, сопутствующее применение других нефротоксических агентов, гипокалиемию и гипوماгнессию, метаболический ацидоз [7, 65].

Клинико-лабораторные симптомы аминогликозид-индуцированного повреждения почек обычно возникают через 5-7 дней после начала лечения и проявляются в виде неолитурической острой почечной недостаточности (среднее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови на 2 мг/дл) и гипосмолярностью мочи [7, 22, 69, 70]. Маркеры повреждения канальцев, такие как, например, бета-2-микроглобулин являются чувствительными индикаторами аминогликозид-индуцированной нефротоксичности, но появление бета-2-микроглобулина в моче в повышенном количестве может не коррелировать с клиническими проявлениями острого повреждения канальцев [7,71]. При дифференциальной диагностике важно учитывать такие состояния как сепсис и воздействие других нефротоксических агентов.

При развитии ОКН на фоне лечения аминогликозидами прежде всего необходимо прекратить их прием и назначить альтернативную схему антибиоти-

котерапии. В таком случае функция почек самопроизвольно восстанавливается в течение нескольких дней после прекращения приема препарата [7].

Избежать развития нефротоксического эффекта аминогликозидов помогут следующие меры [72, 73]:

- 1) применение блокаторов кальциевых каналов через конкурентное ингибирование кальциевых каналов;
- 2) применение антиоксидантов (витамин Е, селен, пробукол, дефероксамин), поскольку аминогликозиды генерируют образование свободных форм O₂ и высвобождают железо из клеток кортикального слоя;
- 3) совместное применение аминогликозидов с β-лактамами, при этом введение β-лактамов должно быть опережающим.

Для профилактики лекарственно-индуцированного ОКН, ассоциированного с приемом аминогликозидов, необходимо также придерживаться рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) [6]:

- для пациентов с нормальной функцией почек и в стабильном состоянии, предпочтительным является назначение аминогликозидов в суточной дозе однократно, а не режимы введения препарата несколько раз в день;
- необходимо контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда используется многократное введение препаратов этой группы в течение более 24 часов;
- контролировать концентрацию аминогликозидов в плазме крови в тех случаях, когда терапия этими препаратами с однократным введением в течение суток продолжается более 48 часов;
- по возможности, отдавать предпочтение местному применению аминогликозидов (т.е. в виде дыхательных аэрозолей, местных инстилляций), а не внутривенному их введению.
- дозировать аминогликозиды в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ);
- контролировать функцию почек (уровень креатинина) не реже, чем каждые 2-3 дня, а, при необходимости, чаще, - в зависимости от состояния функции почек.

Амфотерицин В. Частота развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) со стороны почек при использовании обычного амфотерицина достигает 65% [7], тогда как новые препараты амфотерицина на основе липидов (амфотерицин В [липидный комплекс]) вызывают их гораздо реже - в 15-25% случаев [7, 32, 33]. Однако, если применять современное определение ОПП, то частота развития данной серьезной НЛР на фоне применения амфотерицина В [липидный комплекс] будет существенно больше, чем считалось ранее, - 54,8% [7]. Механизм повреждения канальцев при использовании амфотерицина В связан с развитием вазоконстрикции почечных артерий и прямым токсическим воздействием на эпителиальные клетки дистальных канальцев. В нескольких экспериментах *in vitro* показано, что амфотерицин В нарушает проницаемость клеточных мембран, что приводит к лизису и гибели клеток

[7]. Внутривенная инфузия амфотерицина В или непосредственное его введение в почечную артерию лабораторных животных приводило к увеличению сосудистого сопротивления и снижению почечного кровотока. Эти механизмы обуславливают снижение СКФ и развитие тубулярной дисфункции [7, 31]. Нефротоксичность при лечении амфотерицином В проявляется увеличением транс-тубулярного градиента калия, потерей с мочой калия, магния и развитием почечного канальцевого ацидоза I типа [56]. Наиболее распространенные клинические проявления амфотерицин-индуцированной нефротоксичности появляются через 7 дней от начала его использования в виде снижения СКФ, гипокалиемии, гипомагниемии, нарушения концентрации мочи и метаболического ацидоза [7].

Факторы риска амфотерицин-индуцированного ОПП включают: средние суточные дозы более 35 мг в течение не менее 7 дней, мужской пол, вес более 90 кг, наличие хронической болезни почек, пожилой возраст, сочетанное применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, диуретиков и других нефротоксических средств [7, 74, 75].

В качестве лечебных мероприятий при развитии лекарственно-индуцированного ОКН в первую очередь необходимо прекратить использование амфотерицина и начать терапию альтернативным противогрибковым препаратом или липид-ассоциированными лекарственными формами амфотерицина В. В тех случаях, когда нет альтернативы использованию амфотерицина дезоксихолата, рекомендуется увеличение времени инфузии, предварительное проведение регидратационной терапии (от 500 до 1000 мл изотонического раствора хлорида натрия). Применение амилорида и спиронолактона показало хорошие результаты в профилактике гипокалиемии на фоне лечения амфотерицином [6, 20].

Для профилактики лекарственно-индуцированного ОПП, ассоциированного с приемом амфотерицина В, необходимо придерживаться рекомендаций KDIGO [6]:

- использовать липид-ассоциированные лекарственные формы амфотерицина В вместо обычных;
- из группы противогрибковых препаратов, по возможности, вместо амфотерицина В использовать производные азолов (производные имидазола - миконазол, кетоконазол, изоконазол, клотримазол, эконазол, бифоназол, оксиконазол, бутконазол; производные триазола - флуконазол, итраконазол, вориконазол) и/или хинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин), если при этом может быть достигнут сопоставимый терапевтический эффект.

Ацикловир. Ацикловир-индуцированная нефротоксичность возникает примерно в 12-48% случаев [76, 77]. Специфические факторы риска ее развития включают гиповолемию, введение препарата в виде быстрой внутривенной инфузии, развитие ОПП до введения препарата, превышение дозы препарата в связи с нарушением функции почек и одновременное применение других нефротоксичных препаратов [76, 78].

Механизм нефротоксичности ацикловира оценивали с использованием протеомного анализа на основе масс-спектрометрии в опытах на лабораторных животных. Были выявлены шесть белков, ассоциированных с ацикловир-индуцированной нефротоксичностью (антиген главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) класса II, глиоксалаза I, пероксиредоксин I, αВ-кристаллин, рецептор I-IIIb фактора роста фибробластов и субъединица Vb цитохромоксидазы). Анализ различных уровней экспрессии показал, что в индуцированную ацикловиром нефротоксичность вовлечены оксидативное и митохондриальное повреждение [56, 79, 80].

В описанных клинических случаях развития ОКН, ассоциированного с приемом ацикловира, были выявлены нарушения функций канальцев, потеря электролитов, гипогликемия, прямое повреждение канальцевого эпителия и кристаллурия, которая обычно развивается через 24-48 ч после начала терапии ацикловиром из-за его низкой растворимости в воде. Интрапаренхиматозное отложение кристаллов вызывает интерстициальную обструкцию и кровоизлияние, приводящее к снижению почечного кровотока [76, 81]. Ацикловир, по-видимому, не влияет на канальцевую секрецию креатинина, предполагают, что преходящее выраженное повышение уровня креатинина в плазме крови может быть обусловлено исключительно снижением СКФ в результате нарушения функции почек [76, 77].

Специфического лечения ОКН на фоне применения ацикловира не разработано, следует отменить препарат и назначить терапию в соответствии с общими принципами лечения ОПП [6].

Для профилактики развития нефротоксичных эффектов ацикловира необходимо контролировать нормальный объем жидкости в организме, при внутривенном введении препарата соблюдать правильную скорость инфузии (она должна быть медленной), своевременно проводить коррекцию дозы препарата после оценки функции почек, избегать использования сопутствующих нефротоксических агентов [76, 81].

Парацетамол. Парацетамол вызывает разные клинико-морфологические фенотипы ОПП, и одним из них может быть ОКН. По данным ряда исследований, распространенность нефротоксичных эффектов при использовании парацетамола составляет 1-2%, частота развития ОКН неизвестна: в литературе имеется описание нескольких клинических случаев развития ОКН на фоне приема данного препарата [82-84].

Механизм нефротоксичности парацетамола связывают с воздействием метаболитов, в частности, N-ацетил-п-бензохиномина (NAPQI), образующегося под действием ферментов цитохрома P450, простагландин-эндопероксидсинтазы (PGES) и N-деацетилазы. Результатом каталитической активности PGES является также образование п-бензохинона (PBQI). Образование NAPQI и PBQI сопровождается образованием свободных радикалов. Метаболиты способны ковалентно связываться с

сульфгидрильными группами белковых молекул, что может привести к повреждению проксимальных канальцев [85].

К факторам риска развития парацетамол-индуцированного ОПП относятся: снижение уровня глутатиона, например, при голодании, избыточное употребление алкоголя, прием препаратов - индукторов цитохрома печени СУР-450, совместное применение других нефротоксических препаратов, дегидратация, заболевания печени или почек, полиорганная недостаточность, постоянное использование парацетамола, возраст пациентов (подростки и лица пожилого возраста) [82, 84, 86].

Проявления нефротоксичности на фоне терапии парацетамолом в представленных в литературе клинических случаях обычно манифестировали на 2-5 день после начала приема препарата [82, 84]. Описаны случаи как изолированного ОПП, так и ОПП в рамках полиорганной недостаточности [82, 87]. Клинически парацетамол-индуцированное ОПП проявляется олигурией, артериальной гипертензией, динамическим повышением уровня креатинина в сыворотке крови через 7 дней после начала перорального приема. Максимальное повышение концентрации креатинина обычно бывает на 3-16 день. У большинства пациентов в течение месяца после отмены препарата наблюдалось восстановление функции почек. Однако примерно 1% пациентов потребовалось назначение диализа [82, 84].

Для профилактики ОКН при приеме парацетамола необходимо руководствоваться общими принципами профилактики ОПП [4, 6]. Кроме того, следует избегать постоянного применения любых НПВС, особенно нескольких одновременно [88]. Применение N-ацетилцистеина не продемонстрировало положительных результатов в предотвращении парацетамол-индуцированной нефропатии [82, 84].

Противоопухольевые препараты

Препараты платины. Цисплатин. Однократное применение цисплатина приводит к развитию азотемии примерно у 25% больных [7]. Частота развития ОПП при использовании карбоплатина - 6%, он менее нефротоксичен, поскольку лучше растворим в воде, химически стабилен и в меньшей степени связывается с белками плазмы. Частота НЛР со стороны почек на фоне приема колистина составляет 43-45% [7, 29, 30].

Основным фактором риска развития цисплатин-индуцированной нефротоксичности, помимо общих факторов риска ОПП, является доза вводимого препарата (нефротоксичность, ассоциированная с приемом цисплатина и других платиносодержащих препаратов, дозозависима) и вымывание магния [7]. Цисплатин-индуцированные нарушения функции почек обычно выражены умеренно и обратимы, однако использование высоких доз цисплатина (более 100 мг/м²) часто приводит к ОКН [7, 89, 90]. Цисплатин обуславливает нарушение канальцевой реабсорбции и снижение концентрационной функ-

ции почек. Ранним проявлением нефротоксичности цисплатина считают изменение транспорта натрия и воды [56, 91].

Клинические проявления обычно включают снижение СКФ на 20-40% [93], при этом концентрация креатинина в сыворотке крови обычно достигает максимума в течение 10 дней после старта лечения цисплатином и может оставаться повышенной в течение 3 недель [93]. Гипофосфатемия, глюкозурия, гипомagneмия встречаются с частотой до 50% пациентов с цисплатин-индуцированной нефротоксичностью и могут сохраняться и после прекращения терапии [94-96].

Уменьшить нефротоксический эффект цисплатина позволяет одновременное применение амифостина и тиофосфата. Механизм действия этих препаратов направлен на уничтожение свободных радикалов и связывание с цисплатином, кроме того, амифостин ингибирует проапоптоз в клетках канальцев и тем самым защищает их от повреждающего действия цисплатина [7]. Амифостин следует назначать до начала терапии цисплатином пациентам с высоким риском развития лекарственно-индуцированного поражения почек. Было показано, что дозы амифостина в диапазоне от 710 мг до 1000 мг, вводимые за 15 минут до цисплатина, значительно снижают нефротоксичность последнего [7, 92, 97].

Коррекция цисплатин-индуцированной нефротоксичности достигается снижением дозы цисплатина и проведением регидратационной терапии [7], инфузия физиологического раствора проводится в течение 24 часов [94]. Положительный эффект был так же выявлен при использовании гипертонического раствора хлорида натрия (3%) [7, 92], но гипертонический раствор следует применять очень осторожно в связи с повышенным риском развития побочных эффектов, особенно у пациентов с сердечной недостаточностью. Использование диуретиков для лечения цисплатин-индуцированной нефротоксичности не продемонстрировало убедительных результатов. Однако часто их назначение необходимо для обеспечения адекватного диуреза у пациентов с риском развития сердечной недостаточности, вторичной по отношению к гидратации [7, 94].

Метотрексат. В литературе описаны несколько случаев развития ОКН на фоне лечения метотрексатом [21, 98-100]. Нефротоксичность метотрексата зависит от дозы препарата и скорости его элиминации. Сочетание больших доз метотрексата и кислой реакции мочи способствует преципитации кристаллов метаболитов внутри канальцев и развитию кристалл-индуцированной неолигурической и непротеинурической почечной недостаточности. В дистальных канальцах происходит образование кристаллов, которые вызывают локальное воспаление и некроз через образование свободных радикалов кислорода. В 47% случаях при высокой концентрации метотрексата в крови СКФ значительно снижается - почти в 3 раза.

Факторами риска метотрексат-индуцированной нефротоксичности, являются: пожилой возраст, муж-

ской пол, высокие дозы препарата, гиповолемия и закисление мочи, низкий уровень клиренса креатинина, параллельная терапия некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамы), салицилатами, ингибиторами протонной помпы, наличие асцита или плеврального выпота [21]. В развитии ОКН на фоне приема метотрексата, по-видимому, играют роль и генетические факторы. Так, установлено, что мутации гена *SLCO1B1* замедляют выведение метотрексата [21].

Для лечения метотрексат-индуцированной нефротоксичности назначают глюкокортикоиды, концентрация метотрексата в плазме после ее применения, как правило, существенно ниже, чем до применения фермента; другой вариант - прерывистый или расширенный гемодиализ с высокой скоростью перфузии крови [20, 95, 101].

Профилактика метотрексат-индуцированной нефропатии включает использование высоких доз фолиевой кислоты и внутривенное введение изотонического раствора хлорида натрия (коррекция возможной гиповолемии и подщелачивание мочи). Эти меры эффективны для снижения кристаллизации данного ЛС. Для снижения риска нефротоксичности метотрексата рекомендуется [20, 102]:

- проводить гидратацию сбалансированными по электролитному составу и осмолярности растворами в день лечения метотрексатом и в последующие 2–3 дня;
- назначить петлевые диуретики;
- при назначении высоких доз метотрексата необходимо в/в введение лейковорина в дозе от 100 до 1000 мг/м² через 3 и 6 часов после введения метотрексата.
- при сохранении высокой концентрации метотрексата в крови, вне зависимости от уровня азотемии показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемодиализа с расчётом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата.
- мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволяет своевременно организовать необходимые экстренные меры, включающие назначение лейковорина и тимидина, и значительно снизить системную токсичность и нефротоксичность метотрексата.

Ифосфамид. В литературе описаны случаи развития ОКН на фоне лечения ифосфамидом [103, 21, 104, 105]. При лечении ифосфамидом острая и хроническая почечная недостаточность развиваются в 18–28% случаях [21].

Механизм нефротоксичности ифосфамида заключается в повреждении проксимальных отделов канальцев метаболитами (хлорацетальдегид), а также в повреждении митохондрий в клетках канальцев и их энергетическом истощении [106].

К факторам риска развития нефротоксичности ифосфамида относят пожилой возраст, наличие сопутствующего заболевания почек, комбинированное применение ифосфамида с аллопурином или суль-

финпиразоном (повышается уровень мочевой кислоты в крови, что увеличивает риск нефропатии) [21].

Профилактика нефротоксичности ифосфамида включает [21]:

- введение физиологического раствора перед введением ифосфамида;
- в период введения ифосфамида необходимо назначение месны, являющейся антитоксиком акролеина и метаболитов оксазафосфоринов (циклофосфамида и ифосфамида);
- динамический контроль гематурии;
- прекращение введения препарата при появлении симптомов токсического поражения почек.

Бисфосфонаты. Применение бисфосфонатов вызывает разные клинико-морфологические фенотипы повреждения почек, один из них - ОКН [21, 107]. С развитием ОКН ассоциируется прием золедроновой кислоты, это основной фенотип почечного повреждения при ее применении [107]. У пациентов, которые получали золедроновую кислоту, повышение уровня креатинина и развитие острой почечной недостаточности отмечено в 9–15% случаев [21]. В литературе имеются многочисленные сообщения о поражении почек при в/в введении золедроновой кислоты с развитием почечной недостаточности, ОКН и фиброза почек, характеризующимся дегенерацией клеток канальцевого эпителия, исчезновением щеточной каемки и апоптозом [21, 107-110]. В основном это происходит, когда скорость инфузии превышает рекомендованную. Золедронат вызывает токсический ОКН. Полагают, что золедроновая кислота повреждает в первую очередь клетки эпителия почечных канальцев, тогда как памидронат – висцеральные эпителиальные клетки (подоциты), которые покрывают капилляры клубочков, и только во вторую очередь – клетки канальцевого эпителия [107]. Поэтому памидронат в большинстве случаев ОПП ассоциируется с повреждением почечных клубочков, однако в редких случаях на фоне его применения описано развитие ОКН [107]. Так, D. Vanerjee et al. [111] описали пациента с гиперкальциемией неясной этиологии, у которого развился ОПП, потребовавшее назначения диализа, после приема 3 доз памидроната по 60 мг в течение 2 недель. При биопсии почки выявлен ОКН, функция почек впоследствии восстановилась. Аналогичным образом, S. Smetana et al. [112] представили пациентку с постменопаузальным остеопорозом, которая получала памидронат 90 мг внутривенно ежемесячно и у которой развилась прогрессирующая почечная недостаточность в течение первых 20 месяцев терапии. За это время уровень креатинина в сыворотке крови увеличился с 1,1 до 2,7 мг/дл. При биопсии почек обнаружен токсический ОКН, прием памидроната был прекращен, уровень креатинина в сыворотке крови снизился в течение 4 месяцев до 1,9 мг/дл. ОКН на фоне лечения памидронатом развивается в 2-10% случаев [21].

Нефротоксичность бисфосфонатов может быть обусловлена теми же патофизиологическими меха-

низмами, с помощью которых эти ЛС оказывают свое терапевтическое действие на остеокласты [107]. Бифосфонаты ингибируют мевалонатный путь биосинтеза холестерина за счет ингибирования фарнезилпирофосфат синтетазы (ФПФ-синтетазы). В результате нарушается синтез холестерина и изопреноидных дифосфатных липидов, таких как изопентилпирофосфат (ИПФ), фарнезил пирофосфат (ФПФ) и геранилгеранил-пирофосфат (ГППФ), необходимых для модификации (пренилирования) G-белков (Ras, Rho и Rab), являющихся сигнальными белками и регулирующих многие клеточные процессы необходимые для функционирования остеокластов. G-белки участвуют в процессах внутриклеточной передачи сигналов, пролиферации, дифференцировки, апоптоза, миграции клеток, регуляции транскрипции генов, в поддержании цитоскелета и в осуществлении защитных реакций костных клеток. Ингибирование мевалонатного пути приводит к изменению опосредованной интегрином передачи сигналов, эффективного мембранного трафика комплекса EGF-рецептор (англ. EGF - EGF-epidermal growth factor, эпидермальный фактор роста-рецептор эпидермального фактора роста) от ранних эндосом до поздних эндосом (мембранные внутриклеточные органеллы), и увеличению поверхности мембраны, и, следовательно, увеличению поверхности плазмолеммы и набуханию клетки, а также к индукции апоптоза [113-117]. Азотсодержащие бифосфонаты оказывают такое воздействие на остеокласты путем прямого ингибирования фарнезилдифосфатсинтетазы, фермента мевалонатного пути. В экспериментальных исследованиях показано, что золедронат и ибандронат предотвращают биосинтез изопреноидных липидов (фарнезилдифосфат) в клетках ингибируют проксимальных канальцев человека, что может обуславливать уменьшение уровня пренилированных белков и цитотоксичность [118]. Бифосфонаты нарушают формирование цитоскелета, а также снижают секрецию лизосомальных ферментов [119, 120]. Бифосфонаты могут оказывать аналогичное воздействие в эпителиальных клетках канальцев и в подоцитах, тем самым вызывая токсический ОКН и фокальный сегментарный гломерулярный склероз, соответственно.

Однако, нефротоксичность не является класс-эффектом бифосфонатов: один из представителей данной группы, ибандронат обладает высоким профилем безопасности в отношении почек, в том числе и у пациентов с исходно нарушенной их функцией [107]. Разница в нефротоксическом потенциале разных представителей класса бифосфонатов может быть обусловлена двумя фармакокинетическими характеристиками, которые отличаются у различных ЛС из этого класса. По сравнению с памидронатом и золедронатом, ибандронат имеет более сильную связь с белками (87% против 54 и 56%), и, следовательно, меньшую концентрацию в свободной форме, тем самым обеспечивается меньшее воздействие на почки. Во-вторых, период полужизни ибандроната в почечной ткани значительно короче, чем у золедроната

[121], что, возможно, позволяет увеличить время для восстановления поврежденных клеток между введениями препарата.

К специфическим факторам риска нефротоксичности бифосфонатов относят длительную терапию НПВС [21].

При в/в введении бифосфонатов необходимо мониторингирование функции почек, при ее ухудшении инфузию следует прервать [21]. После восстановления функции почек при повторных курсах дозу препаратов необходимо снизить на 10% или назначить препарат в минимальной дозе [21]. Не следует назначать золедроновую кислоту при клиренсе креатинина менее 30 мл/мин. [21].

Стрептозотоцин. Представляет собой жирорастворимое производное нитрозомочевинны, его применяют при опухолях головного мозга. Точный механизм нефротоксичности этого препарата до конца не известен. Признаки нефротоксичности могут наблюдаться у 65–75% больных, длительно получавших стрептозотоцин [21]. Первым признаком повреждения почек часто оказывается протеинурия, затем появляются признаки поражения проксимальных отделов канальцев: фосфатурия, глюкозурия, аминокислотурия, урикозурия и бикарбонатурия [21]. При появлении указанных симптомов следует отменить препарат [21]. Симптомы поражения почек могут сохраняться примерно 2–3 нед. [21]. Меры профилактики не разработаны.

Заключение

Лекарственное поражение почек по типу ОКН может возникнуть как в результате однократного применения медикаментов, так и при длительном их использовании. Факторы риска лекарственного-индуцированного ОКН связаны как с сопутствующими заболеваниями/состояниями, так и с комбинированным использованием нефротоксических препаратов. Для предупреждения развития ОКН необходимо повышать информированность врачей разных специальностей и пациентов о возможности развития лекарственно-индуцированных поражений почек, их факторах риска и клинико-лабораторных признаках, необходимости избегать назначения нефротоксичных ЛС, а при использовании таких препаратов - динамического контроля СКФ.

Литература/ References

1. Jaipaul N. Острый канальцевый некроз. *Справочник MSD*. [Jaipaul N. Acute tubular necrosis. *Manual MSD*. (In Russian)]
2. Смирнов АВ, Добронравов ВА, Румянцев АШ, Каюков ИГ. Острое повреждение почек. Москва: МИА; 2015. 488с. [Smirnov AV, Dobronravov VA, Rumjancev ASH, Kajukov IG. Acute kidney injury. Moscow: MIA; 2015: 488p. (In Russian)]
3. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer Drug-Induced Acute Kidney Injury. *Kidney International Reports*. 2017; 2(4): 504–514. DOI: 10.1016/j.ekir.2017.02.008

4. Смирнов АВ, Румянцев АШ. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24(1):67-95. [Smirnov AV, Romyantsev AS. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology*. 2020;24(1):67-95. (In Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
5. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого почечного повреждения. Москва, 2014. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of acute renal injury. Moscow, 2014. (In Russian)] http://nonr.ru/?page_id=3115
6. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplement*. 2012; (2):1-126. DOI: 10.1038/kisup.2012.8
7. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.1400 p.
8. Пальцев МА, Кактурский ЛВ, Зайратьянц ОВ. Патологическая анатомия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.1264 с. [Palcev MA, Kakturskij LV, Zajratjanc OV. Pathology: guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. 1264 p. (In Russian)]
9. Giampietri C, Starace D, Petrunaro S, Filippini A, Ziparo E. Necroptosis: Molecular Signalling and Translational Implications. *International Journal of Cell. Biology*. 2014;(6):490275. DOI: 10.1155/2014/490275
10. Linkermann A. Nonapoptotic cell death in acute kidney injury and transplantation. *Kidney International*. 2016; (89):46-57. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.008
11. Jia JB, Lall C, Tirkes T, Gulati R, Lamba R, Goodwin SC. Chemotherapy-related complications in the kidneys and collecting system: an imaging perspective. *Insights Imaging*. 2015; 6(4):479-487. DOI:10.1007/s13244-015-0417-x
12. Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management. *Chest*. 2005; 128(4):2847-2863. DOI: 10.1378/chest.128.4.2847
13. Chrispin AR, Hull D, Lillie JG, Ridson RA. Renal tubular necrosis and papillary necrosis after gastroenteritis in infants. *British Medical Journal*. 1970; 1(5693):410-412. DOI: 10.1136/bmj.1.5693.410
14. Rosenfield AT, Zeman RK, Cicchetti DV, Siegel NJ. Experimental acute tubular necrosis: US appearance. *Radiology* 1985; 157(3):771-774. DOI: 10.1148/radiology.157.3.3903859
15. Bittard H, Benoit G, Moukarzel M, Charpentier B, Ecoffey C, Fries D, Jardin A. Decrease in renal vascular resistance in University of Wisconsin solution preserved kidney transplants. *The Journal of Urology*. 1991; (146):1-4. DOI: 10.1016/S0022-5347(17)37699-1
16. Saunders HS, Dyer RB, Shifrin RY, Scharling ES, Bechtold RE, Zagoria RJ. The CT nephrogram: implications for evaluation of urinary tract disease. *Radiographics*. 1995; 15(5):1069-1085. DOI: 10.1148/radiographics.15.5.7501851
17. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, Murray P, Macedo E, Cerda J, Chakaravarthi R, Holden A, Goldstein S. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney International*. 2015; 88(2):226-234. DOI: 10.1038/ki.2015.115
18. Paller MS. Drug-induced nephropathies. *Medical Clinics of North America*. 1990; 74(4):909-917. DOI: 10.1016/s0025-7125(16)30525-9
19. Finkel EK, Perazella M, Cohen E. Onco-Nephrology. USA: Elsevier; 2020. 384 p.
20. Montezuma GT, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2020;66(1):82-90. DOI: 10.1590/1806-9282.66.s1.82
21. Громова ЕГ, Бирюкова ЛС, Джумабаева БТ, Курмуков ИА. Практические рекомендации по коррекции нефротоксичности противоопухолевых препаратов. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO. 2018; (8):591-603. [Gromova EG, Birjukova LS, Dzhumabaeva BT, Kurmukov IA. Practical guidelines for correction of nephrotoxicity of anticancer drugs. Malignant tumors: practical guidelines. 2018; (8):591-603. (In Russian)]
22. Swan SK. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Seminars in Nephrology*. 1997; 17(1):27-33.
23. Eisenberg JM, Koffer H, Glick HA, Connell ML, Loss LE, Talbot GH, Shusterman NH, Storm BL. What is the cost of nephrotoxicity associated with aminoglycosides? *Annals of Internal Medicine*. 1987; (107):900-9.
24. Rashed A, Azadeh B, Abu Romeh SH. Acyclovir-induced acute tubulo-interstitial nephritis. *Nephron*. 1990; 56(4):436-8. DOI: 10.1159/000186190
25. Potter JL, Silvidi AA. Xanthine lithiasis, nephrocalcinosis, and renal failure in a leukemia patient treated with allopurinol. *Clinical Chemistry*. 1987; 33(12):2314-16.
26. Saarela T, Lanning P, Koivisto M, Paavilainen T. Nephrocalcinosis in full-term infants receiving furosemide treatment for congestive heart failure: a study of the incidence and 2-year follow up. *European Journal of Pediatrics*. 1999; (158):668-72.
27. Martinez F, Mommeja-Marin H, Estepa-Maurice L, Beaufile H, Bochet M, Daudon M, Deray G, Katlama C. Indinavir crystal deposits associated with tubulointerstitial nephropathy. *Nephrology Dialysis and Transplantation*. 1998; 13(3):750-3.
28. Bailey JR, Trott SA, Philbrick JT. Ciprofloxacin-induced acute interstitial nephritis. *American Journal of Nephrology*. 1992; 12(4):271-3.
29. Pogue JM, Lee J, Marchaim D, Yee V, Zhao JJ, Chopra T, Lephart P, Kaye KS. Incidence of and risk factors for colistin-associated nephrotoxicity in a large academic health system. *Clinical Infectious Diseases*. 2011; 53(9):879-84. DOI: 10.1093/cid/cir611
30. Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, Vishnepolsky M, Weintrob A, Wortmann G. Nephrotoxicity associated with intravenous colistin (colis-

timethate sodium) treatment at a tertiary care medical center. *Clinical Infectious Diseases*. 2009; 48(12):1724-8. DOI: 10.1086/599225

31. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Safety*. 1990; 5(2):94-108.

32. Dupont B. Overview of the lipid formulations of amphotericin B. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*. 2002; 49(1):31 -6. DOI: 10.1093/jac/49.suppl_1.31

33. Walsh TJ, Hiemenz JW, Seibel NL, Perfect JR, Horwith G, Lee L, Silber JL, DiNubile MJ, Reboli A, Bow E, Lister J, Anaissie EJ. Amphotericin B lipid complex for invasive fungal infections: analysis of safety and efficacy in 556 cases. *Clinical Infectious Diseases*. 1998; 26(6) 1383-96.

34. Ryan L, Heed A, Foster J, Valappil M, Schmid ML, Duncan CJA. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous aciclovir in adults: incidence and risk factors in clinical practice. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; (74): 97-99. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.07.002

35. Chávez-Iñiguez JS, Medina-Gonzalez R, Aguilar-Parra L, Torres-Vázquez EJ, Maggiani-Aguilera P, Cervantes-Pérez E, García-García G, Chávez-Iñiguez. Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report. *BMC Nephrology*. 2018; (19):324. DOI:10.1186/s12882-018-1121-0

36. Ramachandran P, Morcus R, Tahir M, Onukogu I, Spinowitz B, Wang JC. Alectinib (Alecensa)-induced reversible grade IV nephrotoxicity: a case report and review of the literature. *Journal of Medical Case Reports*. 2018;(12):303. DOI: 10.1186/s13256-018-1849-y.

37. Nagai K, Ono H, Matsuura M, Hann M, Ueda S, Yoshimoto S, Tamaki M, Murakami T, Abe H, Ishikura H, Doi T. Progressive renal insufficiency related to ALK inhibitor, alectinib. *Oxford Medical Case Reports*. 2018; (4), 130-133. DOI: 10.1093/omcr/omy009.

38. Szeto CC, Chow KM. Nephrotoxicity related to new therapeutic compounds. *Renal Failure*. 2005;27(3):329-33.

39. Palacios-Martinez D, Garcia-Alvarez JC, Montero-Santamaria N, Villar-Ruiz OP, Ruiz-Garcia A, Diaz-Alonso RA. Macrocytic anemia and thrombocytopenia induced by orlistat. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2013;11(4):e6721. DOI: 10.5812/ijem.6721

40. Karamadoukis L, Shivashankar GH, Ludeman L, Williams AJ. An unusual complication of treatment with orlistat. *Clinical Nephrology*. 2009; 71(4):430-432. DOI: 10.5414/cnp71430

41. Sevillano AM, Diaz M, Caravaca-Fontán F, Barrios C, Bernis C, Cabrera J, Calviño J, Castillo L, Cobelo C, Delgado-Mallén P, Espinosa M, Fernandez-Juarez G, Fernandez-Reyes MJ, Garcia-Osuna R, Garcia P, Goicoechea M, Gonzalez-Cabrera F, Guzmán DA, Heras M, Martín-Reyes G, Martínez A, Olea T, Peña JK, Quintana LF, Rabasco C, Revuelta KL, Rodas L, Rodriguez-Mendiola N, Rodriguez E, Miguel LS, Sanchez de la Nieta MD, Shabaka A, Sierra M, Valera A, Velo M, Verde E, Ballarin J, Noboa O, Juan Moreno JA, Gutiérrez E, Praga E, Spanish Group for the Study of Glomerular Diseases (GLOSEN).

IgA Nephropathy in Elderly Patients. *Clinical Journal of American Society Nephrology*. 2019;14(8):1183-1192. DOI: 10.2215/CJN.13251118

42. Munawar T, Ibe U, Jiwa N, Raissi S. Renal cholesterol crystal embolism in the setting of warfarin use. *BMJ Case Reports*. 2019;12(8):e230314. DOI:10.1136/bcr-2019-230314

43. Brodsky SV, Mhaskar NS, Thiruveedi S, Dhingra R, Reuben SC, Calomeni E, Ivanov I, Satoskar A, Hemminger J, Nadasdy G, Hebert L, Rovin B, Nadasdy T. Acute kidney injury aggravated by treatment initiation with apixaban: Another twist of anticoagulant-related nephropathy. *Kidney Research and Clinical Practice*. 2017;36(4):387-392. DOI: 10.23876/j.krcp.2017.36.4.387

44. Al Shohaib S, Raweily E. Acute tubular necrosis due to captopril. *American Journal of Nephrology*. 2000;20(2):149-152. DOI:10.1159/000013573

45. American Medical Association. AMA Drug Evaluations Annual 1991. Chicago, IL: American Medical Association. 1991. 1766 p.

46. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Pergamon Press;1990. 1222 p.

47. Bruneel F, Gachot B, Wolff M, Régner B, Danis M, Vachon F. Fièvre bilieuse hémoglobinurique [Blackwater fever]. *Presse Med*. 2002;31(28):1329-1334.

48. Sánchez-González PD, López-Hernandez FJ, Morales AI, Macías-Nuñez JF, López-Novoa JM. Effects of deferasirox on renal function and renal epithelial cell death. *Toxicology Letters*. 2011;203(2):154-161. DOI:10.1016/j.toxlet.2011.03.018

49. Oda K, Katayama K, Tanoue A, Murata T, Hirota Y, Mizoguchi S, Hirabayashi Y, Ito T, Ishikawa E, Dohi K, Ito M. Acute kidney injury due to thin basement membrane disease mimicking Deferasirox nephrotoxicity: a case report. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):363. DOI: 10.1186/s12882-018-1180-2

50. Leroy F, Bridoux F, Abou-Ayache R, Belmouaz S, Desport E, Thierry A, Bauwens M, Touchard G. Nécrose corticale rénale bilatérale induite par la quinine [Quinine-induced renal bilateral cortical necrosis]. *Néphrologie and Thérapeutique*. 2008;4(3):181-186. DOI: 10.1016/j.nephro.2008.01.001

51. Usui J, Glezerman IG, Salvatore SP, Chandran CB, Flombaum CD, Seshan SV. Clinicopathological spectrum of kidney diseases in cancer patients treated with vascular endothelial growth factor inhibitors: a report of 5 cases and review of literature. *Human Pathology*. 2014;45(9):1918-1927. DOI: 10.1016/j.humpath.2014.05.015

52. Sharbaf FG, Farhangi H, Assadi F. Prevention of Chemotherapy-Induced Nephrotoxicity in Children with Cancer. *International Journal of Preventive Medicine*. 2017; (8):76. DOI: 10.4103/ijpvm.IJPVM_40_17

53. Ward FL, John R, Bargman JM, McQuillan RF. Renal Tubular Toxicity Associated With Rosuvastatin Therapy. *American Journal of Kidney Diseases*. 2017;69(3):473-476. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.08.037

54. Sawada A, Kawanishi K, Morikawa S, Morikawa S, Nakano T, Kodama M, Mitobe M, Taneda S, Koike J, Ohara M, Nagashima Y, Nitta K, Mochizuki T. Biopsy-proven vancomycin-induced acute kidney injury: a case report and literature review. *BMC Nephrology*. 2018;19(1):72. DOI: 10.1186/s12882-018-0845-1
55. Leowattana W. Antiviral Drugs and Acute Kidney Injury (AKI). *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2019; 19(4):375-382. DOI: 10.2174/1871526519666190617154137
56. Сивак КВ. Механизмы нефропатологии токсического генеза. *Патогенез*. 2019; 17(2): 16-29. [Sivak KV. Mechanisms of nephropathology of toxic genesis. *Pathogenesis*. 2019;17(2): 16-29. (In Russian)] DOI: 10.25557/2310-0435.2019.02.16-294
57. Declodt E, Maartens G. Drug-induced renal injury. *Journal of Renal Injury Prevention*. 2011; 4(3): 57-60. DOI: 10.12861/jrip.2015.12
58. Yoshiyama Y, Yazaki T, Wong PC, Beauchamp D, Kanke M. The effect of fosfomycin on glycopeptide antibiotic-induced nephrotoxicity in rats. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2001; 7(4): 243-246. DOI: 10.1007/s101560170020
59. Le Moyec L, Racine S, Le Toumelin P, Adnet F, Larue V, Cohen Y, Leroux Y, Cupa M, Hantz E. Aminoglycoside and glycopeptide renal toxicity in intensive care patients studied by proton magnetic resonance spectroscopy of urine. *Critical Care Medicine*. 2002; 30(6): 1242-1245. DOI: 10.1097/00003246-200206000-00013
60. Saunders DA, Begg EJ, Kirkpatrick CMJ, Yeo J, Graham GG, Bailey RR. Measurement of total phospholipids in urine of patients treated with gentamicin. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1997; 43(4): 435-440.
61. Walker PD, Barri Y, Shah SV. Oxidant Mechanisms in Gentamicin Nephrotoxicity. *Renal Failure*. 1999; 21(3-4): 433-442.
62. Jamshidzadeh A, Heidari R, Mohammadi-Samani S, Azarpira N, Najbi A, Jahani P, Abdoli N. A comparison between the nephrotoxic profile of gentamicin and gentamicin nanoparticles in mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2015; 29(2): 57-62. DOI: 10.1002/jbt.21667
63. Bamgbola O. Review of vancomycin-induced renal toxicity: an update. *Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*. 2016; 7(3): 136-147. DOI: 10.1177/2042018816638223
64. Campos MAA, de Almeida L, Grossi M, Tagliati C. In vitro evaluation of biomarkers of nephrotoxicity through gene expression using gentamicin. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2018; 32(9): e22189. DOI: 10.1002/jbt.22189
65. Vandewalle A, Farman N, Morin JP, Fillastre JP, Hatt PY, Bonvalet JP, with the technical assistance of Gastineau M, Wanstok F. Gentamicin incorporation along the nephron: autoradiographic study on isolated tubules. *Kidney International*. 1981; (19):529-39
66. Appelkvist EL, Soderstrom M, Nassberger L, Damberg C, Dallner G, DePierre JW. Characterization of the lipid and protein contents of myelin bodies isolated from the renal cortex of gentamicin-treated rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1991; (181):894-901
67. Hosohata K. Role of Oxidative Stress in Drug-Induced Kidney Injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; (17): 1826. DOI:10.3390/ijms17111826
68. Moore RD, Smith CR, Lipsky JJ, Mellits ED, Lietman PS. Risk factors for nephrotoxicity in patients treated with aminoglycosides. *Annals of Internal Medicine*. 1984; (100):352-7.
69. Oliveira JFP, Silva CA, Barbieri CD, Oliveira GM, Zanetta DMT, Burdmann EA. Prevalence and risk factors for aminoglycoside nephrotoxicity in intensive care unit. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2009; (53):2887-91.
70. Picard W, Bazin F, Clouzeau B, Bui HN, Soulat M, Guilhon E, Vargas F, Hilbert G, Bouchet S, Gruson D, Moore N, Boyer A. Propensity-based study aminoglycoside nephrotoxicity in patients with severe sepsis or septic shock. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2014; (58):7468-74. DOI: 10.1128/AAC.03750-14
71. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, Marggraf G, Pietruck F, Jakob HG, Philipp Th, Kribben A. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clinical Chemistry*. 2004; (50):552-8. DOI: 10.1373/clinchem.2003.027763
72. Постников СС, Грацианская АН, Костылева МН. Лекарственные поражения почек. *Педиатрия*. 2016; 95(4):67-173. [Postnikov SS, Gracianskaja AN, Kostyleva MN. Drug-induced kidney injury. *Pediatrics*. 2016; 95(4):67-173. (In Russian)]
73. Pannu N, Nadim MK. An overview of drug-induced acute kidney injury. *Critical Care Medicine*. 2008; (4):216-23. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168e375
74. Ronco C, Bellomo R, Kellum JA, Ricci Z. *Critical Care Nephrology*. Philadelphia: Elsevier; 2019.1456 p.
75. Rocha PN, Kobayashi CD, de Carvalho AL, de Oliveira dos Reis C, Santos BM, Glesby MJ. Incidence, predictors, and impact of hospital mortality on amphotericin B nephrotoxicity defined using newer acute kidney injury diagnostic criteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2015; (59):4759-69. DOI: 10.1128/AAC.00525-15
76. Chávez-Iñiguez JS, Medina-Gonzalez R, Aguilar-Parra L, Torres-Vázquez EJ, Maggiani-Aguilera P, Cervantes-Pérez E, García-García G. Oral acyclovir induced hypokalemia and acute tubular necrosis a case report. *BMC Nephrology*. 2018. (19):324. DOI: 10.1186/s12882-018-1121-0
77. Yildiz C, Ozsurekci Y, Gucer S, Cengiz AB, Topaloglu R. Acute kidney injury due to acyclovir. *CEN Case Reports*. 2013;2(1):38-40. DOI: 10.1007/s13730-012-0035-0
78. Fleischer R, Johnson M. Acyclovir nephrotoxicity: a case report highlighting the importance of prevention, detection, and treatment of acyclovir-induced nephropathy. *Case Reports in Medicine*. 2010: 602783. DOI: 10.1155/2010/602783

79. Ryan L, Heed A, Foster J, Valappil M, Schmid ML, Duncan CJA. Acute kidney injury (AKI) associated with intravenous acyclovir in adults: incidence and risk factors in clinical practice. *International Journal of Infectious Diseases*. 2018; (74): 97-99. DOI: S1201-9712(18)34460-34466
80. Lu H, Han YJ, Xu JD, Xing WM, Chen J. Proteomic characterization of acyclovir-induced nephrotoxicity in a mouse model. *PLoS One*. 2014; 9(7): e103185. DOI: 10.1371/journal.pone.0103185
81. Mason W, Nickols H. Crystalluria from acyclovir use. *The New England Journal of Medicine*. 2008;(358): e14. DOI: 10.1056/NEJMicm066726
82. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity: Pathophysiology, Clinical Manifestations, and Management. *Journal of Medical Toxicology*. 2008; 4(1): 2-6. DOI: 10.1007/BF03160941
83. Blakely P, McDonald BR. Acute renal failure due to acetaminophen ingestion: a case report and review of the literature. *Journal of the American Society of Nephrology*. 1995; (6):48-53.
84. Von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I, Hengstler JG, Lauterbach M, Kaes J, Weilemann LS. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clinical Toxicology*. 2005; (43):31-37. DOI: 10.1081/clk-44992
85. Ściskalska M, Śliwińska-Mossoń M, Podawacz M, Sajewicz W, Milnerowicz H. Mechanisms of interaction of the N-acetyl-p-aminophenol metabolites in terms of nephrotoxicity. *Drug and Chemical Toxicology*. 2015; 38(2):121-125. DOI: 10.3109/01480545.2014.928722
86. Boutis, K, Shannon M. Nephrotoxicity after acute severe acetaminophen poisoning in adolescents. *Clinical Toxicology*. 2001; (39):41-445. DOI: 10.1081/clk-100105413
87. Mour G, Feinfeld DA, Caraccio T, McGuigan M. Acute renal dysfunction in acetaminophen poisoning. *Renal Failure*. 2005; (27):381-383.
88. Almeida AF. Drug-Induced Renal Disease – Prevention Strategies. *Journal of Medicine Update*. 2005. (4):637-641.
89. Lagrange JL, Medecin B, Etienne MC, Pivot X, Cassuto-Viguiet E, Renée N, Thyss A, Ferrero JM, Otto J, François E, Milano G. Cisplatin nephrotoxicity: a multivariate analysis of potential predisposing factors. *Pharmacotherapy*. 1997; (17):1246-53.
90. Reece PA, Stafford I, Russell J, Khan M, Gill PG. Creatinine clearance as a predictor of ultrafilterable platinum disposition in cancer patients treated with cisplatin: relationship between peak ultrafilterable platinum plasma levels and nephrotoxicity. *Journal of Clinical Oncology*. 1987; (5):304-9.
91. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin Nephrotoxicity: A Review. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2007; 334(2): 115-124. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e31812dfe1e
92. Safirstein R, Winston J, Golstein M, Moel D, Dikman S, Guttenplan J. Cisplatin nephrotoxicity. *American Journal of Kidney Diseases*. 1986; (5):356-67.
93. Briguori C, Manganelli E, Scarpato F, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B. Acetylcysteine ccr trast agent-associated nephropathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002; (40):298-303. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)01958-7
94. Lau AH. Apoptosis induced by cisplatin nephrotoxic injury. *Kidney International*. 1999; (56):1295-8.
95. Malyszko J, Kozłowska K, Kozłowski L, Malyszko J. Nephrotoxicity of anticancer treatment. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2017; 32(6):924-36. DOI: 10.1093/ndt/gfw338
96. Latcha S, Jaimes EA, Patil S, Glezerman IG, Mehta S, Flombaum CD. Long-term renal outcomes after cisplatin treatment. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2016; 11(7):1173-9. DOI: 10.2215/CJN.08070715
97. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Safety*. 2001; (24):19-38
98. Grönroos M, Chen M, Jahnukainen T, Capitanio A, Aizman RI, Celsi G. Methotrexate induces cell swelling and necrosis in renal tubular cells. *Pediatric Blood and Cancer*. 2006; 46(5):624-629. DOI: 10.1002/pbc.20471
99. Green MR, Chowdhary SA, Chalmers LM, Lombardi KM, Chamberlain MC. High-dose methotrexate complicated by acute tubular necrosis: a case report. *Therapy*. 2006. 3(4), 495-497.
100. Krzemień G, Szmigielska A, Bieroza I, Roszkowska-Blaim M. Złożona etiologia ostrej niewydolności nerek u noworodka [Complex etiology of acute renal failure in a newborn]. *Polski Merkurusz Lekarski*. 2008; 24 (4):138-140.
101. Howard SC, McCormick J, Pui CH, Buddington RK, Harvey RD. Preventing and managing toxicities of high-dose methotrexate. *The Oncologist*. 2016; 21(12):1471-82. DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0164
102. Perazella MA. Update on the renal effects of anticancer agents. *Journal of Onco-Nephrology*. 2017; 1(3):170-178. DOI: 10.5301/jo-n.5000026
103. Ensergueix G, Karras A. Néphrotoxicité de l'ifosfamide [Ifosfamide nephrotoxicity]. *Néphrologie and Thérapeutique*. 2018; 14(1):125-131. DOI: 10.1016/j.nephro.2018.02.008
104. Skinner R, Pearson AD, Price L, Coulthard MG, Craft AW. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Archives of Diseases in Childhood*. 1990; 65(7): 732-8.
105. Leem AY, Kim HS, Yoo BW, Kang BD, Kim MH, Rha SY, Kim HS. Ifosfamide-induced Fanconi syndrome with diabetes insipidus. *The Korean Journal of Internal Medicine*. 2014; 29(2): 246-9. DOI: 10.3904/kjim.2014.29.2.246
106. Дорохина ЕИ, Магомедова АУ, Куликов СМ, Бирюкова ЛС, Кременецкая АМ, Воробьев АИ, Кравченко СК. Отдаленная нефротоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у взрослых больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. *Гематология*

и трансфузиология. 2016; 61(4): 177-183. [Dorohina EI, Magomedova AU, Kulikov SM, Birjukova LS, Kremeneckaja AM, Vorob'ev AI, Kravchenko SK. Late nephrotoxicity of modified program NHL-BFM-90 in adult patients poor prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Russian Journal of Hematology and Transfusiology*. 2016; 61(4): 177-183. (In Russian)] DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-4-177-183

107. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney International*. 2008; 74(11):1385-1393. DOI: 10.1038/ki.2008.356

108. Chang JT, Green L, Beitz J. Renal failure with the use of zoledronic acid. *The New England Journal of Medicine*. 2003; (349): 1676-1679. DOI: 10.1056/NEJM200310233491721

109. Markowitz GS, Fine PL, Stack JJ, Kunis ChL, Radhakrishnan J, Palecki W, Park J, Nasr SH, Hoh S, Siegel DS, D'Agati VD. Toxic acute tubular necrosis following treatment with zoledronate. *Kidney International*. 2003; (64): 281-289. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2003.00071.x

110. Kanellias N, Gavriatopoulou M, Terpos E, Dimopoulos MA. Management of multiple myeloma bone disease: impact of treatment on renal function. *Expert Review of Hematology*. 2018; 11(11):881-888. DOI:10.1080/17474086.2018.1531702

111. Banerjee D, Asif A, Striker L, Preston R, Bourgoignie JJ, Roth D. Short-term, high-dose pamidronate-induced acute tubular necrosis: The postulated mechanisms of bisphosphonate nephrotoxicity. *American Journal of Kidney Diseases*. 2003; (41): E18. DOI: 10.1016/S0272-6386(03)00214-2

112. Smetana S, Michlin A, Rosenman E, Biro A, Boaz M, Katzir Z. Pamidronate-induced nephrotoxic tubular necrosis – a case report. *Clinical Nephrology*. 2004; (61): 63-67. DOI: 10.5414/cnp61063

113. Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*. 2000; (88): 2961-2978. DOI: 10.1002/1097-0142(20000615)88:12+<2961::aid-cnrc12>3.3.co;2-c

114. Zhang FL, Casey PJ. Protein prenylation: molecular mechanisms and dysfunctional consequences. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*. 1997; (37): 143-166.

115. Clark EA, King WG, Brugge JS, Symons M, Hynes RO. Integrin-mediated signals regulated by members of the rho family of GTPases. *Journal of Cell Biology*. 1998; (142): 573-586. DOI: 10.1083/jcb.142.2.573

116. Ridley AJ, Paterson HF, Johnston CL, Johnston CL, Diekmann D, Hall A. The small GTP-binding protein rac regulates growth factor-induced membrane ruffling. *Cell*. 1992; (70): 401-410. DOI: 10.1016/0092-8674(92)90164-8

117. Zhang D, Udagawa N, Nakamura I, Murakami H, Saito S, Yamasaki K, Shibasaki Y, Morii N, Narumiya S, Takahashi N. The small GTP-binding protein rho p21 is involved in bone resorption by regulating cytoskeletal

organization in osteoclasts. *Journal of Cell Science*. 1995; (108): 2285-2292.

118. Lühe A, Künkele KP, Haiker M, Schad K, Zihlmann Ch, Bauss F, Suter L, Pfister Th. Preclinical evidence for nitrogen-containing bisphosphonate inhibition of farnesyl disphosphate (FPP) synthase in the kidney: Implications for renal safety. *Toxicology in Vitro*. 2008; (22): 899-909. DOI: 10.1016/j.tiv.2008.01.006

119. Rogers MJ, Ji X, Russell RG, Blackburn GM, Williamson MP, Bayless AV, Ebetino FH, Watts DJ. Incorporation of bisphosphonates into adenine nucleotides by amoebae of the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*. *Biochemical Journal*. 1994; (303): 303-311. DOI: 10.1042/bj3030303

120. Hiroi-Furuyama E, Kameda T, Hiura K, Mano H, Miyazawa K, Nakamaru Y, Watanabe-Mano M, Okuda N, Shimada J, Yamamoto Y, Hakeda Y, Kumegawa M. Etidronate (EHDP) inhibits osteoclastic bone resorption, promotes apoptosis, and disrupts actin rings in isolate-mature osteoclasts. *Calcified Tissue International*. 1999; (64): 219-223. DOI: 10.1007/s002239900606

121. Body JJ, Pfister T, Bauss F. Preclinical perspectives on bisphosphonate renal safety. *The Oncologist*. 2005; (19): 3-7. DOI: 10.1634/theoncologist.10-90001-3

Сведения об авторах

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, адрес: Российская Федерация, 119991, г. Москва, ул. Трубуевская, 8 стр. 2; тел.: +7(903)1696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Клепикова Мария Викторовна, к.м.н., доцент, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(926)7075120; e-mail: pelageam@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Джамихов Кантимир Каральбиевич, аспирант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(938)3544116; e-mail: dzamihov@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8941-7018>

Де Валерия Анатольевна, ординатор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(958)6428363; e-mail: devaleria97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>

Литвинова Светлана Николаевна, к.м.н., доцент, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: +7(910)4236986; e-mail: tanya.lowyer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>

Author information

Olga D. Ostroumova, Dr.Med.Sci., professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaja Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(903)1696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Maria V. Klepikova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaja Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(926)7075120; e-mail: pelageam@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4258-1889>

Kantimir K. Dзамихов, graduate student, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaja Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(938)3544116; e-mail: dzamihov93@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8941-7018>

Valeria A. De, resident, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaja Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(958)6428363; e-mail: devaleria97@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3900-758X>

Svetlana N. Litvinova, Cand.Med.Sci., Associate Professor, Russian Medical Academy of Postgraduate Education; Address: 2/1, str. 1, Barrikadnaja Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(910)4236986; e-mail: tanya.lowyer@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7980-4372>

Дата поступления: 17.09.2020

Дата рецензирования: 23.09.2020

Принята к печати: 05.10.2020

Received 17 September 2020

Revision Received 23 September 2020

Accepted 05 October 2020



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.