

© ОСТРОУМОВА О. Д., АКИМОВА Е. С., СОКОЛОВА Е. В., КОЧЕТКОВ А. И.

УДК: 615.065

DOI: 10.20333/25000136-2022-2-5-19

Лекарственно-индуцированная кристаллическая нефропатия

О. Д. Остроумова^{1,2}, Е. С. Акимова³, Е. В. Соколова⁴, А. И. Кочетков¹¹ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва 125993, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова, Москва 119991, Российская Федерация³ Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова, Москва 127423, Российская Федерация⁴ Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва 125367, Российская Федерация

Резюме. Лекарственно-индуцированная (ЛИ) кристаллическая нефропатия (КН) – это относительно редко встречаемое, не всегда простое для диагностики заболевание почек, потенциально способное привести к острому повреждению почек (ОПП), которое может повлечь потребность в гемодиализе и сопряжено с высоким риском летальности. Цель обзора: анализ и систематизация данных о лекарственных средствах (ЛС), прием которых ассоциирован с развитием ЛС кристаллической нефропатии, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированного ОПП, ее патофизиологических механизмах, анализ возможных методов лечения и профилактики. Поиск по указанным ключевым словам проводился в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению ЛС в период до июня 2021 г. Наиболее часто ЛИ КН ассоциируется с приемом таких ЛС, как сульфадiazин, ацикловир, индинавир, триамтерен, метотрексат, а также орлистат, ципрофлоксацин, амоксициллин, пероральные препараты фосфата натрия и др. Основным патофизиологическим механизмом развития КН является преципитация малорастворимого вещества в моче и образование кристаллов. При этом часть ЛС кристаллизуется и осадок выпадает непосредственно в почечных канальцах, другая часть действует через изменение метаболизма, повышая концентрацию в моче других малорастворимых соединений. К факторам риска развития ЛИ КН относятся факторы риска развития ОПП, а также факторы риска, специфичные для конкретных препаратов, например, pH мочи. Клинически чаще всего КН манифестирует симптомами ОПП, иногда развиваются клиника острой почечной колики, гематурия. При лечении КН требуется отмена препарата-индуктора или снижение его дозы, стимуляция диуреза с восполнением внутрисосудистого объема жидкости с помощью инфузий сбалансированных электролитных растворов. Для профилактики ЛИ КН важно учитывать все возможные факторы риска ее развития, использовать адекватные дозы ЛС и избегать назначения потенциально нефротоксичных препаратов.

Ключевые слова: острое повреждение почек, лекарственно-индуцированное острое почечное повреждение, кристаллическая нефропатия, лекарственно-индуцированная кристаллическая нефропатия, кристаллурия, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

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

Для цитирования: Остроумова ОД, Акимова ЕС, Соколова ЕВ, Кочетков АИ. Лекарственно-индуцированная кристаллическая нефропатия. Сибирское медицинское обозрение. 2022;(2):5-19 DOI: 10.20333/25000136-2022-2-5-19

Drug-induced crystalline nephropathy

O. D. Ostroumova^{1,2}, E. S. Akimova³, E. V. Sokolova⁴, A. I. Kochetkov¹¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow 125993, Russian Federation² I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow 119991, Russian Federation³ A. I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow 127423, Russian Federation⁴ Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow 125367, Russian Federation

Abstract. Drug-induced (DI) crystal nephropathy (CN) is a relatively rare kidney disease that is not always easy to diagnose and potentially leads to acute kidney injury (AKI), which may lead to the need for haemodialysis and is associated with a high risk of mortality. The aim of the review was analysis and systematisation of data on drugs, the intake of which is associated with development of DICN, conditioning the increased risk of drug-induced AKI, on its pathophysiological mechanisms, analysis of possible methods of treatment and prevention.

The search for the specified keywords was carried out in the eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE databases, guidelines and methodological recommendations, materials of databases of adverse reactions, instructions for the medical use of drugs published within the period up to June 2021. Most often, DICN is associated with the use of such drugs as sulfadiazine, acyclovir, indinavir, triamterene, methotrexate, as well as orlistat, ciprofloxacin, amoxicillin, oral sodium phosphate preparations, etc. The main pathophysiological mechanism of CN development is the precipitation of poorly soluble

substances in the urine and formation of crystals. Thereat, one part of the drug crystallises and the precipitate falls out directly into the renal tubules, the other part acts through a change in metabolism, increasing the concentration of other poorly soluble compounds in the urine.

The risk factors for DICN include the risk factors for AKI as well as drug-specific risk factors, such as urine pH. Clinically, CN is most often manifested by symptoms of AKI, sometimes with development of acute renal colic and hematuria. In CN treatment, it is required to cancel the inducer drug or reduce its dose, stimulate diuresis with replenishment of the intravascular fluid volume using infusions of balanced electrolyte solutions. For the prevention of DICN, it is important to take into account all possible risk factors for its development, use adequate doses of drugs and avoid the prescription of potentially nephrotoxic drugs.

Key words: acute kidney injury, drug-induced acute kidney injury, crystal nephropathy, drug-induced crystal nephropathy, crystalluria, medications, 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, Akimova ES, Sokolova EV, Kochetkov AI. Drug-induced crystalline nephropathy. *Siberian Medical Review*. 2022;(2):5-19. DOI: 10.20333/25000136-2022-2-5-19

Введение

Кристаллическая нефропатия – это острое или хроническое заболевание почек, развивающееся в результате образования кристаллов в моче и способное привести к острому повреждению почек (ОПП) [1]. Одной из причин развития кристаллической нефропатии является прием определенных лекарственных средств (ЛС), способных при определенных условиях преципитировать с образованием малорастворимых или нерастворимых кристаллов и выпадать в осадок в дистальных канальцах нефрона или мочевыводящих путях, вызывая обтурацию их просвета, нарушая отток мочи и, как следствие, приводя к развитию ОПП [1-3]. Лекарственно-индуцированная (ЛИ) кристаллическая нефропатия является одним из клинических фенотипов ЛИ ОПП, наиболее полная классификация которого была представлена Н. Izzedine и М. Perazella в 2017 г. [4].

В настоящем обзоре мы хотели бы рассмотреть только кристаллическую нефропатию в рамках ОПП, ассоциированную с применением ЛС, не затрагивая других этиологических факторов развития данного патологического состояния. Цель обзора: анализ и систематизация данных о ЛС, прием которых ассоциирован с развитием ЛС кристаллической нефропатии, обуславливающих повышенный риск развития лекарственно-индуцированного ОПП, ее патофизиологических механизмах, анализ возможных методов лечения и профилактики. Поиск по указанным ключевым словам проводился в базах данных eLIBRARY.RU, PubMed®, MEDLINE, EMBASE, руководствах и методических рекомендациях, материалах баз данных нежелательных реакций, инструкциях по медицинскому применению ЛС в период до июня 2021 г.

ЛИ кристаллическая нефропатия развивается при использовании ряда ЛС, в том числе таких широко применяемых препаратов как сульфадиазин, ацикловир, индинавир, триамтерен, метотрексат (табл.). Также появились относительно новые данные об увеличении распространенности кристаллической

нефропатии при использовании орлистата, ципрофлоксацина, пероральных препаратов фосфата натрия и амоксициллина. Литературные данные о наиболее значимых классах ЛС и отдельных препаратах, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ кристаллической нефропатии, суммированы в таблице.

Распространённость

Нефротоксичные препараты являются причиной ОПП у 20-30 % больных [5]. По эпидемиологическим данным, частота ЛИ кристаллической нефропатии среди всех кристаллических нефропатий по одним данным составляет 1-2 % [3], по другим данным - 0,8-2,5 % [6] всех случаев инструментально подтвержденного нефролитиаза в популяции – то есть встречается относительно редко [3, 5, 6]. Тем не менее клиницистам необходимо иметь представление о данной группе заболеваний для того, чтобы вовремя отменить препарат и принять меры по предотвращению ОПП.

Патофизиологические механизмы

Выделяют 2 основных варианта патогенеза конкрементобразования в почках, ассоциированного с приемом ЛС [3, 7]. Согласно первому из них, сам препарат осаждается в виде кристаллов в почечных структурах, и соответственно, нефролиты состоят полностью или в преимущественной степени из причинного ЛС. В эту группу входят малорастворимые препараты, выводящиеся через почки, молекулы которых в определенных условиях, прежде всего при перенасыщении мочи препаратом с превышением предела его равновесной растворимости (например, на фоне длительной терапии в высоких дозах), и у пациентов с факторами риска, преципитируют с образованием нерастворимых кристаллов. К таким ЛС относятся, например, ингибиторы протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), сульфонамиды, хинолоны, нитрофурантоин, антациды (гидроксид алюминия), триамтерен, аллопуринол, эфедрин, метотрексат, ацикловир [3, 7].

ЛС, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной кристаллической нефропатии [1-3, 6, 7, 23, 62-64]

Table

Drugs, the intake of which is associated with development of drug-induced crystalline nephropathy [1-3, 6, 7, 23, 62-64]

Класс ЛС/ препарат	Частота (%)	Патофизиологический механизм	Факторы риска	Уровень доказательности
Сульфадиазин	0,4-29	Преципитация малорастворимого вещества в низком pH мочи, образование кристаллов, способных обтурировать просвет почечных канальцев или мочевыводящих путей.	Факторы риска ОПП + – pH мочи ниже 5,5	B
Ацикловир	12-48	Преципитация малорастворимого вещества в низком pH мочи, образование кристаллов, способных обтурировать просвет почечных канальцев или мочевыводящих путей. Внутривенное отложение кристаллов, ведущее к интерстициальной обструкции, кровоизлияниям и нарушению перитубулярного кровотока	Факторы риска ОПП + – быстрое внутривенное введение ацикловира; – низкий pH мочи	C
Валацикловир	Нет данных			
Индинавир	12,4	Преципитация малорастворимого вещества при высоком pH мочи ($\geq 5,5$), образование кристаллов, способных обтурировать просветы почечных канальцев или мочевыводящих путей (кристаллурия, нефролитиаз)	Факторы риска ОПП + – pH мочи выше 5,5; – гипоцитратурия (экскреция цитрата с мочой <50 мг / день); – межлекарственное взаимодействие индинавира с триметоприм-сульфаметоксазолом;	A
Триамтерен	Нет данных	Преципитация малорастворимого вещества при низком pH мочи (pH мочи <5,5), образование кристаллических цилиндров, способных обтурировать просветы почечных канальцев или мочевыводящих путей	Факторы риска ОПП + pH мочи ниже 5,5.	C
Метотрексат	От 1,8 % при соблюдении мер профилактики до 50 % при наличии факторов риска	Преципитация малорастворимого вещества (метотрексата и его метаболитов: 7-гидрокси-метотрексата и 2,4-диамино-N(10)-метилптероевой кислоты) при низком pH мочи (pH мочи <5,5), образование кристаллических цилиндров, способных обтурировать просветы почечных канальцев или мочевыводящих путей. В дистальных канальцах происходит образование кристаллов, которые вызывают локальное воспаление и некроз через образование свободных радикалов кислорода. Также способен вызывать воспалительные изменения интерстиция	Факторы риска ОПП + – пожилой возраст; – мужской пол; – pH мочи ниже 5,5; – наличие асцита или плеврального выпота	C
Орлистат	Нет данных	Ингибирование липазы и, как следствие, мальабсорбция жира что приводит к развитию гипероксалиемии из-за вытеснения оксалата из связи с кальцием в просвете кишечника и, как следствие, повышенному всасыванию свободного оксалата. Вследствие гипероксалиемии развивается гипероксалурия, в результате чего в почках происходит отложение кристаллов оксалата кальция.	Факторы риска ОПП + – повышенное потребление продуктов, богатых оксалатами; – гипероксалиемия; – гипероксалурия; – наличие у пациента коморбидной патологии (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, хроническая болезнь почек).	C
Ципрофлоксацин	В среднем, 0,003	Преципитация малорастворимого вещества при нейтральном или высоком pH мочи, образование кристаллов, способных обтурировать просветы почечных канальцев или мочевыводящих путей (кристаллурия, нефролитиаз). Наиболее часто кристаллизация происходит при pH > 7,3.	Факторы риска ОПП + – pH мочи выше 5,5; – употребление продуктов, повышающих pH; – возраст старше 70 лет	C
Амоксициллин	< 0,001	Преципитация малорастворимого вещества, образование кристаллов, способных обтурировать просветы почечных канальцев или мочевыводящих путей (кристаллурия, нефролитиаз)	Факторы риска ОПП	C
Препараты фосфата натрия	Нет данных	Развитие электролитных нарушений - гиперфосфатемии и гипокальциемии, что ведет к выпадению фосфатов в осадок в дистальных канальцах и собирательных трубочках (преимущественно фосфата кальция), последующему повреждению канальцев, сопровождающееся атрофией эпителиальных клеток	Факторы риска ОПП + – уже существующие электролитные нарушения; – коморбидные состояния; – одновременный приём с диуретиками, блокаторами РААС, НПВС	Нет данных
Препараты кальция	Нет данных	Способствует отложению солей кальция в почках (нефрокальциноз)	Высокие дозы, пожилой возраст, гипомагниемия	C
Препараты витамина D	Нет данных			C

Аллопуринол	Нет данных	Комбинированный. Один из промежуточных метаболитов – оксипуринол способен самостоятельно формировать конкременты, являясь их ведущим компонентом. Кроме того, аллопуринол, ингибируя биотрансформацию гипоксантина и синтез мочевой кислоты, может вести к формированию ксантин-содержащих пуриновых кристаллов и нефролитов.	Не известны	С
Зонисамид	1,9-4	Нет данных	Не известны	В
Фоскарнет	1-5	Нет данных	Не известны	А
Фуросемид	14	Нет данных	Не известны	В
Топирамат	1-3	Нет данных	Не известны	А

Примечания: ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), НПВС – нестероидные противовоспалительные средства, ОПП – острое повреждение почек, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Note: D – drug (s), NSAIDs – nonsteroidal anti-inflammatory drugs, AKI – acute kidney injury, RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.

Уровни доказательности [6]: А – данные одного или нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований; уровень В – данные проспективных наблюдательных исследований, когортных исследований, ретроспективных исследований, исследований по типу "случай-контроль", мета-анализов и/или постмаркетинговых исследований; уровень С – данные одного или нескольких опубликованных отчетов о случаях или серии случаев.

Levels of evidence [6]: A – evidence from one or more randomised, controlled clinical trials; B – evidence from prospective observational studies, cohort studies, retrospective studies, case-control studies, meta-analyses and/or postmarketing surveillance studies; Level C – evidence from one or more published case reports or case series.

Факторы риска ОПП: высокие дозы препарата; гиповолемия и/или гипоперфузия почек; нарушение функции печени, почек; одновременный приём других нефротоксичных препаратов; пожилой возраст пациентов; наличие коморбидной патологии.

Risk factors for AKI: high doses of the drug; hypovolemia and/or renal hypoperfusion; dysfunction of the liver or kidneys; concomitant use of other nephrotoxic drugs; advanced age of patients; the presence of comorbid pathology.

Второй патогенетический вариант лекарственно-индуцированного формирования конкрементов в почках обусловлен тем, что ЛС среди прочего видоизменяет физико-химически и метаболические характеристики внутренней среды и функционального состояния почек (рН мочи, нарушение клубочковой фильтрации и канальцевой секреции/реабсорбции, дисбаланс веществ-индукторов/ингибиторов кристаллизации – уромодулина, альфа-дефензина, нуклеолина, аннексина II, нефрокальцина, остеопонтина, бикунина, гепарина сульфата и др.), создавая предпосылки для кристаллизации наиболее типичных веществ, входящий в нефролиты (кальций, фосфаты, оксалаты, ураты и другие метаболиты пуринового обмена) [3, 7]. Такой тип нефролитиаза зачастую именуют «метаболическим», и он развивается, к примеру, при бесконтрольном, длительном потреблении препаратов кальция, витамина D, приеме больших доз препаратов фосфата натрия, применении ингибиторов карбангидразы, кортизола, аскорбиновой кислоты, аллопуринола [1, 3, 7].

Следует отметить, что оба патогенетических варианта могут сочетаться между собой, а также вести к усугублению исходно существующего нефролитиаза, возникшего безотносительно к ЛС еще до начала его приема [3, 7]. Интересным примером сочетания 2 вышеописанных механизмов лекарственно-индуцированного кристаллообразования является нефролитиаз на фоне терапии аллопуринолом. Один из промежуточных метаболитов данного препарата – оксипуринол способен самостоятельно формировать конкременты, являясь их ведущим компонентом [3, 7]. Кроме того, аллопуринол, ингибируя биотрансформацию гипоксантина и синтез мочевой кислоты, может вести к формированию ксантин-содержащих пуриновых кристаллов и нефролитов [3, 7].

Очень важными параметрами, от которых непосредственно зависит образование кристаллов в моче являются [1, 6]: величина концентрации в моче преципитирующего ЛС или его метаболита, значение рН мочи, а также наличие или отсутствие ингибиторов кристаллизации. Вероятность формирования

кристаллов увеличивается при увеличении концентрации молекул ЛС, уменьшении объёма мочи, слабой растворимости ЛС при данном значении рН мочи [1]. В норме рН мочи составляет от 4,5 до 7,8. Большая часть препаратов, способных вызвать нефролитиаз, преципитируют в кислой среде (например, оксалат кальция, мочевиная кислота) [3, 6, 7]. Однако часть ЛС обладает большей растворимостью в кислой среде, и увеличению риска кристаллизации способствует увеличение значения рН или защелачивание среды (это характерно для фосфата кальция) [3, 6, 7]. Соответственно, метаболический ацидоз, алкалоз, почечный канальцевый ацидоз могут влиять на процессы кристаллизации [1].

В общем виде кристаллическая нефропатия сочетает в себе широкий спектр вариантов почечного повреждения и в зависимости от места формирования центров кристаллизации и динамики процесса может разделена на 3 основных типа [7]. Первый тип характеризуется образованием депозитов кристаллов в стенке сосудов почек, что влечет за собой кальцификацию сосудистого ложа и в итоге ишемию почек. Второй тип кристалл-индуцированного почечного повреждения состоит в отложении конкрементов экстра- и интратубулярно, это в свою очередь, к повреждению канальцев почек, интерстициальному воспалению и повышает риск обструкции канальцев. Наконец, к третьему типу депонирования кристаллов относятся их отложение непосредственно в мочевыводящих путях с развитием обструктивной нефропатии.

Факторы риска

Выделяются факторы риска, общие для ЛИ нефропатии любого генеза, к которым относятся: детский и пожилой возраст (старше 65 лет), женский пол, низкая масса тела, существующая хроническая болезнь почек (ХБП), гиповолемия/гипоперфузия почек, гипоальбуминемия, острая и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет, злокачественные новообразования, цирроз печени, заболевания с высоким уровнем ренина, длительная терапия нефротоксичными препаратами, высокие дозы нефротоксичных препаратов, одновременное назначение нескольких нефротоксичных ЛС гемодинамические дозозависимые эффекты препарата, известная аллергическая реакция на ЛС [1, 5, 6, 7, 8, 9].

Гиповолемия приводит к гипоперфузии почек, уменьшению скорости оттока мочи, увеличению времени нахождения вещества в просвете канальцев, что в свою очередь увеличивает риск отложения кристаллов внутри канальцев [1]. Прием высоких доз препарата, и как следствие увеличение их

концентраций в крови и моче напрямую влияет на кристаллообразование [1].

С другой стороны, выделяют также факторы риска развития ОПП, характерные для конкретных групп препаратов и отдельных ЛС. Они будут рассмотрены в разделе, посвященном отдельным препаратам, ассоциированным с развитием ЛИ кристаллической нефропатии, настоящего обзора.

Клиническая картина, диагностика и дифференциальная диагностика

Клиническая картина. ЛИ кристаллическая нефропатия может проявляться бессимптомной кристаллурией, гематурией, симптомами почечной колики при обструкции мочевыводящих путей, а также симптомами ОПП [1, 3, 6].

У пациентов могут отмечаться такие симптомы, как боль в области костовертебрального угла, отеки, лихорадка, артериальная гипертензия, слабость, недомогание, быстрое увеличение веса, гематурия, симптомы почечной колики (сильная боль в боку или животе, иногда иррадиирующая в пах, сопровождающаяся лихорадкой, тошнотой, рвотой), повышенная концентрация креатинина в сыворотке крови [1-3, 6].

ОПП любого генеза Международной инициативой по улучшению глобальных исходов заболеваний почек - Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) определяется как нарастание уровня сывороточного креатинина более 26,5 мкмоль/л в течение 48 ч, или нарастание уровня креатинина более чем в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем (если это известно, или предполагается, что это произошло в течение предшествующих 7 дней); или снижение объема мочи до менее 0,5 мл/кг/ч в течение 6 ч. [5]. Лекарственно-индуцированную ОПП следует заподозрить в том случае, когда пациент соответствует хотя бы одному критерию диагностики ОПП, и имеется ассоциация дебюта этих признаков и предшествующим воздействием явного триггерного фактора – ЛС с известными нефротоксичными свойствами.

Для диагностики ЛИ кристаллической нефропатии используются лабораторные (клинический анализ мочи, анализ мочи по Нечипоренко: могут выявляться микро- и макрогематурия, лейкоцитурия, фракционное выведение натрия более 1 %), инструментальные методы (УЗИ, экскреторная пиелография) и морфологическое исследование биоптата почек. Непосредственно кристаллы можно выявить с помощью микроскопических исследований, а также таких дополнительных методов, как рентгеновская дифрактометрия и инфракрасная спектроскопия [1-3, 6].

Для идентификации именно ЛИ характера кристаллической нефропатии необходимо установить причинно-следственную связь между приемом предполагаемого препарата-индуктора и развитием данного патологического состояния, с этой целью можно использовать алгоритм Наранжо [10]. Эта часть диагностического поиска требует очень тщательного сбора фармакологического анамнеза [6, 11].

Дифференциальную диагностику ЛИ кристаллической нефропатии нужно проводить с расслоением аневризмы брюшной аорты, аппендицитом, эктопической беременностью, пиелонефритом, вторичным нефролитиазом, острым пиелонефритом [2, 6].

Лечение

При уже развившемся ОПП требуется отмена препарата-индуктора или в некоторых случаях снижение его дозы, стимуляция диуреза с восполнением внутрисосудистого объема жидкости с помощью инфузий сбалансированных электролитных растворов. При развитии клиники почечной колики – купирование боли наркотическими анальгетиками и, при необходимости, оказание хирургической помощи [1-3, 6]. В большинстве случаев у пациентов с развившимся ЛИ ОПП, не имеющих дополнительных факторов риска, прогноз благоприятный [1, 3, 6].

Профилактика

Меры профилактики ЛИ кристаллической нефропатии делятся на общие для ЛИ нефропатии любого генеза, а также на специфические, характерные для конкретных групп препаратов и отдельных ЛС [3]. К первым согласно рекомендациям KDIGO [5] относятся: прекращение действия всех возможных нефротоксических агентов; обеспечение нормализации волемического статуса и перфузионного давления в почечных сосудах; обеспечение функционального гемодинамического мониторинга; контроль уровня креатинина крови и объема мочи до и на протяжении всего времени лечения; контроль гликемии; использование методов диагностики без применения рентгеноконтрастных веществ; коррекция дозировок (снижение) ЛС; решение вопроса о начале заместительной почечной терапии; решение вопроса о переводе в отделение интенсивной терапии [5, 6]. Также очень важно скорректировать гипоальбуминемию и электролитные нарушения, если они имеются, до начала лечения потенциально нефротоксичным препаратом. Не следует назначать одновременно 2 и более нефротоксичных препарата и по возможности, следует избежать назначения нефротоксичных препаратов в высоких дозах.

Отдельные препараты, прием которых ассоциирован с развитием ЛИ кристаллической нефропатии

Сульфадиазин используется при лечении инфекционных заболеваний. Считается, что при применении в высоких дозах он способен индуцировать развитие кристаллической нефропатии [1]. Заболеваемость ОПП у пациентов, получавших сульфадиазин, по данным разных источников колеблется от 0,4 % до 29 % [1, 12].

Через почки выводится 66 % препарата. Сульфадиазин и его метаболит ацетилсульфадиазин являются слабыми кислотами, плохо растворимы в моче и имеют свойство выпадать в осадок в просвете канальцев при снижении рН мочи ниже 5,5. Длительное применение, использование препарата в больших дозах, гиповолемия и гипоперфузия почек, гипоальбуминемия создают условия для кристаллизации молекул сульфадиазина в почках [13]. Осаждающиеся кристаллы вызывают обтурацию дистальных канальцев нефрона, способствуют образованию белковых и клеточных цилиндров, что, в свою очередь, усугубляет нарушение оттока мочи [1, 12].

Клиника ОПП может развиваться в течение 7 дней от начала лечения препаратом. Пациенты могут жаловаться на боль или дискомфорт в спине, в боку или в животе. Однако чаще всего повреждение протекает бессимптомно [1].

Морфологически кристаллы сульфадиазина отличаются от других кристаллов, выглядят как двулучепреломляющие «ростки пшеницы» или «ракушки» янтарного цвета с радиальной штриховкой [14]. Идентификация этих кристаллов в моче отражает кристаллурию, которая встречается у 45 % пациентов, принимающих данный препарат, при этом ОПП развивается далеко не у всех. Несмотря на то, что ОПП развивается не у всех пациентов с кристаллурией, требуется принятие ряда профилактических мер и динамическое наблюдение за такими пациентами, в ряде случаев при прогрессирующем ухудшении функции почек может потребоваться снижение дозы или прекращение приема препарата [1]. При развитии ОПП требуется прекращение приема ЛС. Катетеризация мочеоточника или установка нефростомической трубки для промывания 5 % раствором бикарбоната натрия могут быть проведены пациентам с анурией для растворения обтурирующих камней, локализуемых в почечной лоханке или чашечках. В отдельных случаях требуется гемодиализ, эффективно удаляющий сульфадиазин [12].

Профилактика неспецифична: коррекция гиповолемии с помощью внутривенного введения изотонического раствора для коррекции гиповолемии,

раствора бикарбоната натрия для увеличения рН мочи [1, 5, 12], использование дозировок препарата в соответствии со СКФ.

Ацикловир. Считается, что при использовании в высоких дозах, особенно внутривенно, ацикловир способен вызвать кристаллургию и кристаллическую нефропатию [1]. Ацикловир-индуцированная нефротоксичность возникает примерно в 12-48 % случаев использования данного ЛС [2, 15]. 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 [2, 15].

Ацикловир выводится с мочой (почечная экскреция составляет 62–91 % [1, 16]) как с помощью клубочковой фильтрации, так и канальцевой секреции [1, 16]. Низкий клиренс ацикловира создает условия для повышения концентрации препарата в просветах канальцев, что способствует осаждению кристаллов препарата. Этот препарат слабо растворим в моче, максимально – при физиологическом рН. Быстрое внутривенное болюсное введение больших доз ацикловира – наиболее частый фактор, способствующий кристаллургии, особенно при гиповолемическом состоянии и сопутствующей почечной патологии [1, 16, 17, 18]. Напротив, медленное в/в введение или пероральный приём адекватных доз уменьшают риск кристаллообразования [1, 19]. Осаждение кристаллов в канальцах приводит к внутрипочечной нефротической обструкции, тогда как внутривещное отложение кристаллов вызывает интерстициальную обструкцию и кровоизлияния [2], может поражать почечную венозную сеть и приводит к нарушению перитубулярного кровотока [1, 15, 18, 20]. Кристаллическая нефропатия часто развивается в течение 24-48 часов после приема ацикловира [1]. Кристаллы ацикловира двулучепреломляющие и игольчатые, что придает моче опалесцирующий вид [21].

Отложения кристаллов в канальцах можно предотвратить, избегая быстрой болюсной инфузии ацикловира [1]. В остальном профилактика не специфична и требует коррекции гиповолемии, применения адекватных доз препарата по результатам оценки функции почек, коррекции сопутствующих электролитных и метаболических нарушений, лечения заболеваний почек [1, 15, 16, 18-20]. При развитии ОПП прием препарата необходимо прекратить. В большинстве случаев этого достаточно, но иногда может потребоваться проведение гемодиализа [22]. Лечение

развившегося ОПП на фоне приема ацикловира проводится в соответствии с общими принципами лечения ОПП [1].

Валацикловир – это пролекарство, усовершенствованная версия ацикловира с более высокой пероральной биодоступностью (около 55 %) по сравнению с пероральной формой ацикловира 20 % [23, 24]. Препарат метаболизируется эстеразами печени в активную форму – ацикловир [23].

Наиболее часто на фоне валацикловира встречаются бессимптомные кристаллургия и ОПП, но могут также развиваться симптомы почечной колики. В общем анализе мочи обычно обнаруживается гематурия, пиурия, с помощью поляризационной микроскопии в осадке можно выявить игольчатые кристаллы [23, 24].

Подходы к ведению пациентов и принципы профилактики при валацикловир-индуцированной кристаллической нефропатии аналогичны таковым при использовании ацикловира.

Индинавир – ингибитор протеазы, используемый в протоколах антиретровирусной терапии. Способен индуцировать образование кристаллов в моче, вызывая изолированную кристаллургию и нефролитиаз [1]. Около 20 % препарата выводится через почки, из которых 20 % составляет исходное соединение, а остальное – его метаболиты [1, 25]. Индинавир малорастворим при рН 6,0, но вполне растворим при рН 3,5. При рН 5,5–7,0 происходит осаждение кристаллов индинавира в просвете канальцев, что вызывает их обструкцию и развитие нефропатии, а также способствует развитию интерстициального фиброза, ведущего к нарушению функции почек [1, 25].

К специфическим факторам риска развития индинавир-индуцированной нефропатии относятся гипоцитратурия (экскреция цитрата с мочой <50 мг / день), которая увеличивает рН мочи и, тем самым, снижает растворимость индинавира [1, 26, 27]. Межлекарственные взаимодействия индинавира с триметоприм-сульфаметоксазолом и некоторыми другими препаратами, наличие у пациента заболеваний печени может привести к увеличению в крови концентрации индинавира, повышению его экскреции с мочой, что также повышает риск развития кристаллической нефропатии и ОПП [1, 28].

Клинически индинавир-индуцированная нефропатия проявляется бессимптомной кристаллургией, почечной коликой или ОПП [1]. Почечная колика и урологические нарушения встречаются в 8 % случаев [1, 28]. При микроскопии осадка мочи выявляются кристаллы индинавира и его метаболитов различной формы [1, 25, 28, 29]. В большинстве

случаев ОПП, ассоциированное с приемом индинавира, протекает в легкой и обратимой форме [1]. Однако встречаются и тяжелые варианты повреждения почек, а также случаи с последующим развитием ХБП [25, 30, 31].

Неспецифическая профилактика включает в себя вышеописанные манипуляции и в первую очередь предполагает борьбу с гиповолемией [1, 25, 28-30]. Так как метаболизм индинавира происходит в основном в печени с помощью ферментов цитохрома P450, пациенты с заболеваниями печени подвержены более высокому риску развития кристаллической нефропатии при приеме данного препарата и нуждаются в дополнительной гепатопротекции, тщательному подбору доз препарата [1]. Подкисление мочи до значений pH = 3,5-4,5 для увеличения растворимости индинавира не рекомендуется, так как может приводить к потенциально опасным состояниям. Считается, что природные сапонины, такие как эсцин и глицирризиновая кислота, подавляют кристаллизацию индинавира, но нет достаточного количества данных об их эффективности и безопасности [1, 32]. При уже развившейся нефропатии, прекращение приема индинавира обычно устраняет последствия нефротоксичности; однако существует риск развития ХБП в результате интерстициального фиброза в случае длительного приема данного препарата [31].

Триамтерен – калий-сберегающий диуретик, уменьшающий проницаемость клеточных мембран дистальных канальцев для ионов натрия и усиливающий их выведение с мочой без увеличения выведения ионов калия, используется в комбинации с тиазидными диуретиками. Триамтерен вызывает развитие нефропатии посредством нескольких механизмов, особенно при одновременном приеме с нестероидными противовоспалительными средствами (НПВС), однако наиболее часто встречается кристаллическая нефропатия [1, 33, 34].

Триамтерен метаболизируется в печени до активного метаболита 4-гидрокситриамтерен сульфата [35]. Триамтерен и его метаболит выводятся с мочой путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции. Данные соединения наиболее растворимы в щелочной среде и выпадают в осадок, когда pH мочи <5,5 [36]. При pH > 5,5 кристаллурия не описывалась [1, 36]. В экспериментальных исследованиях, в которых лабораторные животные (крысы) получали перорально триамтерен, продемонстрировано образование в почечных канальцах кристаллических цилиндров, состоящих из молекул триамтерена. Подобные кристаллические цилиндры были найдены у людей, принимающих триамтерен [36]. Кристаллы

триамтерена сферической формы, преимущественно коричневого цвета, в поляризованном свете выглядят как мальтийские кресты [1].

При использовании триамтерена наиболее часто встречается бессимптомная кристаллурия, но возможно и развитие ОПП [1]. Тяжелые формы ОПП, требующие гемодиализа, описаны при назначении триамтерена в больших токсических дозировках [37] или у изначально тяжелых коморбидных пациентов с застойной сердечной недостаточностью [38]. При развитии ОПП применяются такие методы коррекции, как внутривенное введение раствора бикарбоната натрия для увеличения pH мочи [34], в редких случаях требуется гемодиализ.

Для профилактики развития триамтерен-индуцированной кристаллической нефропатии помимо соблюдения общих рекомендаций, которые изложены выше, следует избегать одновременного приема НПВС [39], корректировать дозу триамтерена у пациентов с заболеваниями почек и печени [35, 40].

Метотрексат – цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонист фолиевой кислоты, используется при лечении многих злокачественных новообразований и системных заболеваний соединительной ткани [1].

Факторами риска метотрексат-индуцированной нефротоксичности являются: пожилой возраст, мужской пол, высокие дозы препарата, гиповолемиа и закисление мочи, низкий клиренс креатинина, сопутствующая терапия некоторыми антибиотиками (например, бета-лактамами), салицилатами, ингибиторами протонной помпы, наличие асцита или плеврального выпота [2, 41]. Нефротоксичность метотрексата зависит от дозы препарата и скорости его элиминации. Сочетание больших дозах метотрексата и кислой реакции мочи способствует преципитации кристаллов метаболитов внутри канальцев и развитию кристаллической нефропатии [2, 6]. 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 значительно (почти в 3 раза) снижается СКФ [2, 6].

Более 90 % метотрексата и его метаболитов выводится почками. Метаболиты метотрексата: 7-гидрокси-метотрексат и 2,4-диамино-N(10)-метилптероевая кислота, являются в 6- и в 10 раз менее растворимыми, чем метотрексат [1]. Преципитация метотрексата и его метаболитов в просвете канальцев ведет к обструктивным и воспалительным повреждением интерстиция, и, как следствие, к развитию

кристаллической нефропатии. Значительно реже ОПП обусловлено развитием прямой канальцевой токсичности [1, 42]. Увеличение рН мочи от 6,0 до 7,0 приводит к значительному увеличению растворимости метотрексата и его метаболитов [1, 42]. Наличие заболеваний почек и нарушение функции почек способствуют существенному повышению концентрации метотрексата в плазме, что увеличивает его токсические эффекты на многие органы, в том числе и на почки [1, 43].

Частота развития индуцированного метотрексатом ОПП при соблюдении профилактических мер (борьба с гиповолемией, ощелачивание мочи) составляет 1,8 %, однако может возрастать до 50 % при применении высоких доз препарата у пациентов, имеющих вышеперечисленные факторы риска [1, 18, 44]. В клинической картине чаще всего встречаются бессимптомные кристаллурия и ОПП, не сопровождающаяся развитием олигурии. Выраженность проявлений данных клинических состояний напрямую коррелирует с уровнем концентрации метотрексата в плазме [1, 6]. Креатинин сыворотки крови обычно достигает пика в течение первой недели и возвращается к исходному уровню в течение 1–3 недель после прекращения приёма препарата [1, 6, 45].

Профилактика и лечение метотрексат-индуцированной кристаллической нефропатии включает в себя общие вышеизложенные рекомендации по ОПП, однако имеются и специфические [1]. Например, при использовании высоких доз метотрексата для уменьшения его токсичности дополнительно показан приём лейковорина [1, 46], подщелачивание мочи позволяет повысить растворимость метотрексата в моче и уменьшить нефротоксичность препарата. Также на практике используется карбоксипептидаза G2 (глюкарпидаза), которая метаболизирует метотрексат до неактивных метаболитов, быстро снижая его концентрацию в сыворотке крови [1, 44], но данный препарат не зарегистрирован в РФ [47]. Некоторые авторы для снижения риска ОПП при использовании метотрексата рекомендуют профилактическое применение фолиевой кислоты, однако в литературе отсутствует единое мнение по целесообразности ее профилактического назначения [47].

Рекомендуется мониторировать уровень креатинина и концентрацию метотрексата в крови в течение первых 24–48 ч после введения, что позволят своевременно организовать необходимые экстренные меры лечения метотрексат-индуцированной нефротоксичности, если она разовьётся [2]. ОПП, вызванное метотрексатом, обратимо почти во всех случаях [1]. В случае сохранения высокой концентрации метотрексата

в крови вне зависимости от уровня азотемии, показано проведение высокопоточного гемодиализа или гемо(диа)фильтрации с расчётом индивидуального клиренса, в зависимости от уровня сывороточного метотрексата, при этом уровень метотрексата уменьшается в среднем на 75 % (в пределах от 42 до 94 %) [1, 2, 47]. В обзоре, где рассматривалось 30 публикаций по использованию гемодиализа для уменьшения концентрации метотрексата в крови у 49 пациентов с ОПП, индуцированным метотрексатом, гемодиализ привел к наибольшему снижению плазменной концентрации метотрексата в кратчайшие сроки [42]. Применение лейковорина, в свою очередь, может минимизировать системную токсичность вследствие высоких уровней метотрексата в плазме [43]. Таким образом, подщелачивание мочи, борьба с гиповолемией и гипоперфузией (увеличение гидратации, инфузией физиологического раствора и раствора бикарбоната натрия/гидрокарбоната натрия) коррекция дозировки метотрексата, использование в качестве прямого антидота лейковорина при назначении высоких доз метотрексата в дозе от 100 до 1000 мг/м² через 3 и 6 часов после введения метотрексата значительно снижает риски развития ОПП [1, 2, 42, 43, 47].

Орлистат – специфический ингибитор липазы желудка и поджелудочной железы [1, 48]. При пероральном приеме он вызывает мальабсорбцию жиров, в комбинации с диетой с пониженным содержанием калорий орлистат способствует потере веса и снижению скорости набора веса [1, 49].

Опубликованы 2 сообщения о случаях развития ОПП на фоне терапии орлистатом [50, 51]. В обоих случаях пациенты страдали сахарным диабетом, гипертонической болезнью, ХБП, и в обоих случаях было отмечено ухудшение функции почек после начала приема орлистата. Морфологически с помощью биопсии почек было подтверждено отложение кристаллов оксалата кальция в канальцах и интерстиции почек. В публикации A. Singh et al. [51] при повторной биопсии почек после отмены препарата кристаллы оксалата кальция отсутствовали в биоптате, это позволяет с большой долей вероятности предположить, что приём орлистата ассоциирован с развившейся кристаллической нефропатией. В публикации A. E. Courtney et al. [50] почечная функция не восстановилась, несмотря на отмену орлистата, у пациентов сохранялась потребность в гемодиализе.

Различные желудочно-кишечные заболевания с нарушением всасывания жира или желчных кислот, являются причиной повышенного всасывания оксалатов в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, их высокой концентрации в крови и моче (кишечная

гипероксалурия) [1, 52]. Механизм заключается в образовании комплексов кальция с неабсорбированным жиром, присутствующим в просвете кишечника, что ведет к вытеснению оксалата из связи с кальцием, увеличению свободного растворимого оксалата и его повышенному всасыванию в кишечнике [1, 53]. У пациентов при лечении орлистатом ингибирование желудочно-кишечной липазы приводит к мальабсорбции жира и, как следствие, к аналогичному механизму развития кишечной гипероксалурии [1].

R. R. Ferraz et al. [54] изучали влияние орлистата на экскрецию оксалатов с мочой в экспериментальном исследовании на модели грызунов: 39 крыс получали орлистат на фоне различных изменений рациона питания. Орлистат увеличивал экскрецию оксалатов с мочой во всех случаях, однако этот эффект был наиболее выражен при диете, богатой оксалатами, независимо от уровня содержания жиров. Несмотря на то, что отложения в почках кристаллов оксалата кальция на модели грызунов не было зафиксировано, считается, что значительное повышение концентрации оксалата кальция в крови является маркером повышенного риска развития орлистат-индуцированной кристаллической нефропатии [1].

ОПП, ассоциированное с приёмом орлистата, встречалось преимущественно у пациентов, уже страдающих ХБП [1]. Гиповолемия, связанная со стеатореей, также является независимым фактором риска развития кристаллической нефропатии [1, 6]. В связи с вышеизложенным, представляется целесообразным ограничить приём орлистата у пациентов, имеющих заболевание почек, а также регулярно контролировать функцию почек у пациентов, принимающих орлистат и имеющих дополнительные факторы риска развития ОПП.

Ципрофлоксацин – это хинолоновый антимикробный препарат, широко используемый для лечения бактериальных инфекций. Ранее считалось, что ОПП, возникающая при использовании ципрофлоксацина является вторичной по отношению к иммуноопосредованному тубулоинтерстициальному нефриту [1, 55]. Однако появились публикации, которые позволяют ассоциировать приём данного препарата с развитием острых канальцевых повреждений. Развитие кристаллурии после введения ципрофлоксацина продемонстрировано и в экспериментальных исследованиях [56]. Ципрофлоксацин практически нерастворим при нейтральном или щелочном pH и кристаллизуется в щелочной моче [57]. S. B. Thorsteinsson et al. [58] изучали влияние pH мочи и объема циркулирующей крови на риск развития индуцированной ципрофлоксацином кристаллурии. Ципрофлоксацин

вызывал кристаллурию, когда pH мочи был > 7,3, при этом эффект являлся дозозависимым. Поскольку кристаллурия редко встречается при pH мочи < 6,8, принято считать, что данная нежелательная реакция возникает редко, по некоторым данным, – у 2 из 63 000 пациентов [59].

В последнее время начали появляться сообщения об увеличении частоты ципрофлоксацин-индуцированной кристаллической нефропатии с тяжелым течением [1, 60, 61]. Если суммировать данные, представленные в этих публикациях, – то можно сделать следующие выводы: все пациенты, кроме одного, были старше 70 лет, 2 пациента получали терапию ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1, 60, 61]. У всех пациентов на фоне перорального приема ципрофлоксацина развилось ОПП с олигурией, латентный период составил от 2 дней до 2 недель. Во всех случаях в анализах мочи были обнаружены кристаллы из солей ципрофлоксацина различной формы [1, 60]. Хотя кристаллы ципрофлоксацина обычно осаждаются при щелочном pH, они также могут формироваться при нейтральном или даже кислом pH мочи [1, 61]. Биопсия почек выполнялась в 3 случаях [61]: в канальцах были обнаружены игольчатые кристаллы с двойным лучепреломлением, данных за интерстициальной нефрит получено не было. После отмены ципрофлоксацина функция почек вернулась к исходному уровню [61].

Важными мерами профилактики индуцированной ципрофлоксацином кристаллической нефропатии являются тщательное дозирование препарата, особенно у пожилых пациентов и у больных со сниженной функцией почек, коррекция гиповолемии, уменьшение употребления или исключение продуктов и ЛС, повышающих pH мочи [1].

Амоксициллин. Хотя было известно и ранее, что молекулы амоксициллина способны образовывать кристаллы в почечных канальцах или в мочевыводящих путях, способствуя развитию ОПП, амоксициллин-индуцированная кристаллическая нефропатия считалась довольно редким явлением [62, 63].

Вместе с тем, начиная с 2010 г., наблюдается значительное увеличение частоты встречаемости ОПП, развившейся в результате амоксициллин-индуцированной кристаллической нефропатии. Ретроспективный анализ французской национальной базы данных по фармаконадзору (более 100 случаев ОПП на фоне приема амоксициллина) показал, что у 70 пациентов возникла 3 стадия ОПП, 24 из них нуждались в заместительной почечной терапии или помощи в условиях отделения интенсивной терапии. Годовая частота зарегистрированных случаев ОПП с 2010 г.

увеличилась в 13 раз (6 и 77 случаев на 100 000 пациентов до и после 2010 г., соответственно; $p < 0,001$) [63]. У пациентов хирургического профиля увеличение встречаемости ОПП наблюдалось с 2010 г. и в основном было обусловлено неадекватным дозированием амоксициллина [63]. У терапевтических пациентов увеличение ОПП наблюдалось с 2014 года, они были старше, чем пациенты хирургического профиля (средний возраст 74 года и 67 лет соответственно; $p < 0,05$) и у них чаще прием амоксициллина был связан с терапией эндокардита (0/20 против 15/49 соответственно; $P < 0,01$) [63]. Наличие дополнительных факторов риска отмечалось у 62 пациентов. Таким образом, исследователями был сделан вывод о необходимости фармакологического мониторинга препаратов амоксициллина для снижения риска развития ОПП [62, 63].

Клинически амоксициллин-индуцированная кристаллическая нефропатия может проявляться бессимптомной кристаллурией, а также микрогематурией, однако не исключено развитие симптомов, характерных для ОПП (олиго-, анурия, макрогематурия, повышение уровня креатинина плазмы крови) [62]. После прекращения приёма препарата симптомы в большинстве случаев исчезают, однако в некоторых случаях пациентам может потребоваться гемодиализ [62, 64].

Пероральные препараты фосфата натрия широко используются в качестве слабительных средств для очищения кишечника перед определенными инвазивными медицинскими исследованиями или оперативными вмешательствами [1]. Ранее они считались практически безопасными ЛС, серьезные нежелательные реакции возникали редко и были связаны с передозировкой препарата или наличием коморбидных заболеваний/состояний [1]. Препараты фосфата натрия вызывают такие электролитные нарушения, такие, как гиперфосфатемия и гипокальциемия. Так, в одном проспективном исследовании отмечено транзиторное увеличение концентрации фосфора (265,2 мкмоль/л [3,0 мг / дл]) и снижение концентрация кальция (0,075 ммоль/л [0,3 мг / дл]) в сыворотке крови [65]. У пожилых пациентов в силу снижения функции почек и замедления перистальтики кишечника возможно развитие более выраженной гиперфосфатемии [1, 66]. У большинства пациентов проходящая гиперфосфатемия не приводила к развитию ОПП или другим серьезным последствиям [1, 67].

Патогенетический механизм развития ОПП после приёма препаратов фосфата натрия был описан G. S. Markowitz et al. [68]. Авторы изучили данные 21 пациента, преимущественно женского пола (87,5 %),

большинство из которых страдали гипертонической болезнью и принимали блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), у которых в среднем через 3 месяца развилось ОПП, ассоциированное с приемом препаратов фосфата натрия. Клинически отмечались минимальная протеинурия, при этом концентрация кальция в крови была в норме у всех 20 пациентов, по которым имелись данные о концентрации кальция в крови, гиперфосфатемия наблюдалась у 7 из 16 пациентов, по которым имелись данные о концентрации фосфора в крови. По данным световой микроскопии биоптата почек, было выявлено повреждение канальцев, сопровождающееся атрофией эпителиальных клеток. В большинстве случаев отмечались обильные отложения фосфата кальция в дистальных канальцах и собирательных трубочках. Также был опубликован отчет о 12 случаях ОПП, ассоциированного с приёмом препаратов фосфата натрия [69]. Хотя истинная заболеваемость фосфат-индуцированной кристаллической нефропатией неизвестна, высказываются предположения о гиподиагностике данного заболевания [1].

В клинической картине описывают 2 варианта развития ОПП на фоне приема препаратов фосфата натрия [67]. Первый характеризуется развитием симптомов ОПП через несколько часов или дней после приёма препарата-индуктора, в его основе лежат патофизиологические системные процессы, связанные с развитием тяжелой гиперфосфатемии и гипокальциемии. Данные патологические нарушения являются обратимыми и исчезают после коррекции электролитных нарушений. Второй вариант подразумевает обнаружение ОПП у пациентов, обратившихся за медицинской помощью через несколько недель после приема препаратов фосфата натрия. Для этого варианта характерно нормальное содержание кальция и фосфора в сыворотке крови, а причиной развития ОПП по данным биопсии почек являлся нефрокальциноз. Во втором случае практически всегда развивается ХБП [68]. Исследования на грызунах демонстрируют различия в частоте развитии фосфат-индуцированного нефрокальциноза у разных линий мышей, что позволяет предполагать существование генетической детерминированности [70].

Использование препаратов фосфата натрия не рекомендуется пациентам, страдающим заболеванием почек, гиповолемией, электролитными нарушениями, их с осторожностью нужно применять в сочетании с диуретиками, блокаторами РААС, НПВС, особенно у лиц пожилого возраста и с наличием коморбидных состояний [1, 68]. Также особое внимание при профилактике ОПП, ассоциированного с приемом этих

препаратов, необходимо уделять правильному дозированию препарата и поддержанию адекватного объема внутрисосудистой жидкости, что существенно снижает риск образования кристаллов и повреждения канальцев [1]. Пациентам с развившимся ОПП при наличии значительной гиперфосфатемии (сывороточный фосфат > 3,23 ммоль/л [10 мг / дл]), требуется срочный гемодиализ [1, 71].

Заключение

Таким образом, лекарственно-индуцированное поражение почек по типу кристаллической нефропатии может возникать при приёме ряда ЛС, особенно при наличии дополнительных факторов риска, что, в свою очередь, может стать причиной развития тяжёлых жизнеугрожающих осложнений. С целью предупреждения и ранней диагностики данных осложнений необходимо повышать информированность врачей разных специальностей о факторах риска, клинических и лабораторно-инструментальных признаках лекарственно-индуцированных поражений почек, а также о необходимости динамического контроля функции почек при использовании нефротоксичных препаратов. В настоящее время проводятся новые исследования потенциальной ассоциации приёма того или иного ЛС с возникновением кристаллической нефропатии, что в дальнейшем поможет расширить список потенциально опасных в данном отношении препаратов и помочь практикующему врачу улучшить профилактику ЛИ кристаллической нефропатии и её раннюю диагностику, что значительно улучшит прогноз для пациентов.

Литература / References

1. Yarlagadda SG, Perazella MA. Drug-induced crystal nephropathy: an update. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2008;7(2):147-158. DOI: 10.1517/14740338.7.2.147
2. Остроумова ОД, Клепикова МВ, Джамиков КК, Дё ВА, Литвинова СН. Лекарственно-индуцированный острый канальцевый некроз. *Сибирское медицинское обозрение*. 2020;(5):49-62. [Ostroumova OD, Klepikova MV, Dzamikhov KK, DE VA, Litvinova SN. Drug-induced acute tubular necrosis. *Siberian Medical Review*. 2020;(5):49-62. (In Russian)] DOI: 10.20333/2500136-2020-5-49-62
3. Daudon M, Frochot V, Bazin D, Jungers P. Drug-Induced Kidney Stones and Crystalline Nephropathy: Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Drugs*. 2018;78(2):163-201. DOI: 10.1007/s40265-017-0853-7
4. 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

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney. *Kidney International Supplements*. 2012;(2):7. DOI: 10.1038/kisup.2012.8

6. Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd ed. Bethesda (Maryland): American Society of Health-System Pharmacists; 2018:941-966.

7. Dobrek Ł. Kidney Stone Disease With Special Regard To Drug-Induced Kidney Stones – A Contemporary Synopsis. *Wiadomości Lekarskie*. 2020;73 (9 cz. 2):2031-2039. DOI: 10.36740/WLek202009226

8. Смирнов АВ, Румянцев АШ Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология*. 2020;24 (1):67-95. [Smirnov AV, Rummyantsev AS. Acute kidney disease. Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2020;24(1): 67-95. (In Russian)]. DOI:10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95

9. Sales GTM, Foresto RD. Drug-induced nephrotoxicity. *Revista da Associação Médica Brasileira* (1992). 2020;66(Suppl 1):82-90. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.82

10. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, Janecek E. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 1981;30(2):239-245. DOI:10.1038/clpt.1981.154

11. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Аляутдинова ИА, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. Фармаконадзор. *Фарматека*. 2020;(60):113-126. [Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Aljautdinova IA, Goloborodova IV. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. Pharmacovigilance. *Pharmateka*. 2020;(60):113-126. (In Russian)] DOI: 10.18565/pharmateca.2020/6/113-126

12. Simon DI, Brosius FC 3rd, Rothstein DM. Sulfadiazine crystalluria revisited. The treatment of Toxoplasma encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 1990;150(11):2379-84. DOI: 10.1001/archinte.150.11.2379

13. Buchanan N. Sulphamethoxazole, hypoalbuminaemia, crystalluria, and renal failure. *British Medical Journal*. 1978;2(6131):172. DOI: 10.1136/bmj.2.6131.172

14. Slade H, Mulroy E, Ussher J, Putt T, Schollum J, Walker R. Sulfadiazine-induced crystal nephropathy: a new “old” problem. *Nephrology (Carlton)*. 2015;20(7):511. DOI: 10.1111/nep.12428

15. 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(1):324. DOI: 10.1186/s12882-018-1121-0
16. Keeney RE, Kirk LE, Bridgen D. Acyclovir tolerance in humans. *The American Journal of Medicine*. 1982;73(1A):176-181. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90086-9
17. Sawyer MH, Webb DE, Balow JE, Straus SE. Acyclovir-induced renal failure. Clinical course and histology. *The American Journal of Medicine*. 1988;84(6):1067-1071. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90313-0
18. Brigden D, Rosling AE, Woods NC. Renal function after acyclovir intravenous injection. *The American Journal of Medicine*. 1982;73(1A):182-185. DOI: 10.1016/0002-9343(82)90087-0
19. Eck P, Silver SM, Clark EC. Acute renal failure and coma after a high dose of oral acyclovir. *The New England Journal of Medicine*. 1991;325(16):1178-1179. DOI: 10.1056/NEJM199110173251617
20. Mason WJ, Nickols HH. Images in clinical medicine. Crystalluria from acyclovir use. *The New England Journal of Medicine*. 2008;358(13):e14. DOI: 10.1056/NEJMicm066726
21. Potter JL, Krill CE Jr. Acyclovir crystalluria. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1986;5(6):710-712. DOI: 10.1097/00006454-198611000-00027
22. Kriebel BF, Rudy DW, Glick MR, Clayman MD. Case report: acyclovir neurotoxicity and nephrotoxicity the role for hemodialysis. *The American Journal of the Medical Sciences*. 1993;305(1):36-39. DOI: 10.1097/00000441-199301000-00007
23. Watanabe M, Saito T. Crystal Nephropathy Induced by Valaciclovir. *Medical Bulletin of Fukuoka University*. 2009;36(1):93-95.
24. Linszen-Schuurmans CD, van Kan EJ, Feith GW, Uges DR. Neurotoxicity caused by valaciclovir in a patient on hemodialysis. *Therapeutic Drug Monitoring*. 1998;20(4):385-386. DOI: 10.1097/00007691-199808000-00005
25. Perazella MA, Kashgarian M, Cooney E. Indinavir nephropathy in an AIDS patient with renal insufficiency and pyuria. *Clinical Nephrology*. 1998;50(3):194-196.
26. Kohan AD, Armenakas NA, Fracchia JA. Indinavir urolithiasis: an emerging cause of renal colic in patients with human immunodeficiency virus. *The Journal of Urology*. 1999;161(6):1765-1768. DOI: 10.1016/s0022-5347(05)68795-2
27. Bruce RG, Munch LC, Hoven AD, Jerauld RS, Greenburg R, Porter WH, Rutter PW. Urolithiasis associated with the protease inhibitor indinavir. *Urology*. 1997;50(4):513-518. DOI: 10.1016/S0090-4295(97)00399-3
28. Kopp JB, Miller KD, Mican JA, Feuerstein IM, Vaughan E, Baker C, Pannell LK, Falloon J. Crystalluria and urinary tract abnormalities associated with indinavir. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127(2):119-125. DOI: 10.7326/0003-4819-127-2-199707150-00004
29. Berns JS, Cohen RM, Silverman M, Turner J. Acute renal failure due to indinavir crystalluria and nephrolithiasis: report of two cases. *The American Journal of Kidney Diseases*. 1997;30(4):558-560. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90316-4
30. Grunke M, Valerius T, Manger B, Kalden JR, Harrer T. Renal dysfunction in a human immunodeficiency virus-infected patient who was treated with indinavir. *Clinical Infectious Diseases*. 1997;25(5):1270-1271. DOI: 10.1086/516978
31. Reilly RF, Tray K, Perazella MA. Indinavir nephropathy revisited: a pattern of insidious renal failure with identifiable risk factors. *The American Journal of Kidney Diseases*. 2001;38(4):E23. DOI: 10.1053/ajkd.2001.27732
32. Grases F, Costa-Bauzá A, García-González R, Payreras A, Bassa A, Torres JJ, Conte A. Indinavir crystallization and urolithiasis. *International Urology and Nephrology*. 1999;31(1):23-29. DOI: 10.1023/a:1007111504518
33. White DJ, Nancollas GH. Triamterene and renal stone formation. *The Journal of Urology*. 1982;127(3):593-597. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)53919-1
34. Ettinger B, Oldroyd NO, Sörgel F. Triamterene nephrolithiasis. *The Journal of the American Medical Association*. 1980;244(21):2443-2445.
35. Sica DA, Gehr TW. Triamterene and the kidney. *Nephron*. 1989;51(4):454-461. DOI: 10.1159/000185375
36. Fairley KF, Woo KT, Birch DF, Leaker BR, Ratnaike S. Triamterene-induced crystalluria and cylinduria: clinical and experimental studies. *Clinical Nephrology*. 1986;26(4):169-173.
37. Farge D, Turner MW, Roy DR, Jothy S. Dyazide-induced reversible acute renal failure associated with intracellular crystal deposition. *The American Journal of Kidney Diseases*. 1986;8(6):445-449. DOI: 10.1016/s0272-6386(86)80173-1
38. Roy LF, Villeneuve JP, Dumont A, Dufresne LR, Duran MA, Morin C, Jobin J. Irreversible renal failure associated with triamterene. *The American Journal of Nephrology*. 1991;11(6):486-488. DOI: 10.1159/000168364
39. Favre L, Glasson P, Riondel A, Vallotton MB. Interaction of diuretics and non-steroidal anti-inflammatory drugs in man. *Clinical Science (London, England)*. 1983;64(4):407-415. DOI: 10.1042/cs0640407
40. Knauf H, Möhrke W, Mutschler E. Delayed elimination of triamterene and its active metabolite in chronic renal failure. *The European Journal of Clinical Pharmacology*. 1983;24(4):453-456. DOI: 10.1007/BF00609885

41. 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 RUSSCO. 2018;(8):591-603. (In Russian)]
42. Widemann BC, Adamson PC. Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. *The Oncologist*. 2006;11(6):694-703. DOI: 10.1634/theoncologist.11-6-694
43. Perazella MA. Crystal-induced acute renal failure. *The American Journal of Medicine*. 1999;106 (4):459-465. DOI: 10.1016/s0002-9343(99)00041-8
44. Widemann BC, Balis FM, Murphy RF, Sorensen JM, Montello MJ, O'Brien M, Adamson PC. Carboxypeptidase-G2, thymidine, and leucovorin rescue in cancer patients with methotrexate-induced renal dysfunction. *Journal of Clinical Oncology*. 1997;15(5):2125-2134. DOI: 10.1200/JCO.1997.15.5.2125
45. Abelson HT, Fosburg MT, Beardsley GP, Goorin AM, Gorka C, Link M, Link D. Methotrexate-induced renal impairment: clinical studies and rescue from systemic toxicity with high-dose leucovorin and thymidine. *Journal of Clinical Oncology*. 1983;1(3):208-216. DOI: 10.1200/JCO.1983.1.3.208
46. Balis FM, Savitch JL, Bleyer WA, Reaman GH, Poplack DG. Remission induction of meningeal leukemia with high-dose intravenous methotrexate. *Journal of Clinical Oncology*. 1985;3(4):485-489. DOI: 10.1200/JCO.1985.3.4.485
47. 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
48. Weibel EK, Hadvary P, Hochuli E, Kupfer E, Lengsfeld H. Lipstatin, an inhibitor of pancreatic lipase, produced by *Streptomyces toxytricini*. I. Producing organism, fermentation, isolation and biological activity. *The Journal of Antibiotics (Tokyo, Japan)*. 1987;40(8):1081-1085. DOI: 10.7164/antibiotics.40.1081
49. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M, Foreyt JP, Halsted CH, Heber D, Heimburger DC, Lucas CP, Robbins DC, Chung J, Heymsfield SB. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association*. 1999;281(3):235-242. DOI: 10.1001/jama.281.3.235
50. Courtney AE, O'Rourke DM, Maxwell AP. Rapidly progressive renal failure associated with successful pharmacotherapy for obesity. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2007;22(2):621-623. DOI: 10.1093/ndt/gfl684
51. Singh A, Sarkar SR, Gaber LW, Perazella MA. Acute oxalate nephropathy associated with orlistat, a gastrointestinal lipase inhibitor. *The American Journal of Kidney Diseases*. 2007;49 (1):153-157. DOI: 10.1053/ajkd.2006.10.004
52. Andersson H, Bosaeus I. Hyperoxaluria in malabsorptive states. *Urologia Internationalis Journal*. 1981;36(1):1-9. DOI: 10.1159/000280387
53. Dobbins JW, Binder HJ. Effect of bile salts and fatty acids on the colonic absorption of oxalate. *Gastroenterology*. 1976;70(6):1096-1100.
54. Ferraz RR, Tiselius HG, Heilberg IP. Fat malabsorption induced by gastrointestinal lipase inhibitor leads to an increase in urinary oxalate excretion. *Kidney International*. 2004;66(2):676-682. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00790.x
55. Connor JP, Curry JM, Selby TL, Perlmutter AD. Acute renal failure secondary to ciprofloxacin use. *The Journal of Urology*. 1994;151(4):975-976. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)35139-x
56. Ball P. Ciprofloxacin: an overview of adverse experiences. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1986;18 (Suppl D):187-193. DOI: 10.1093/jac/18.sd.187
57. Schlüter G. Ciprofloxacin: Review of potential toxicologic effects. *The American Journal of Medicine*. 1987;82(Suppl. 4A):91-93.
58. Thorsteinsson SB, Bergan T, Oddsdottir S, Rohwedder R, Holm R. Crystalluria and ciprofloxacin, influence of urinary pH and hydration. *Chemotherapy*. 1986;32(5):408-417. DOI: 10.1159/000238444
59. Ball P, Tillotson G. Tolerability of fluoroquinolone antibiotics. Past, present and future. *Drug Safety*. 1995;13(6):343-358. DOI: 10.2165/00002018-199513060-00004
60. Montagnac R, Briat C, Schillinger F, Sartelet H, Birembaut P, Daudon M. Les insuffisances rénales aiguës aux quinolones. Revue générale à propos d'une observation avec cristallisation liée à la ciprofloxacine [Fluoroquinolone induced acute renal failure. General review about a case report with crystalluria due to ciprofloxacin]. *Néphrologie and Thérapeutique*. 2005;1(1):44-51. (In French). DOI: 10.1016/j.nephro.2005.02.005
61. Stratta P, Lazzarich E, Canavese C, Bozzola C, Monga G. Ciprofloxacin crystal nephropathy. *The American Journal of Kidney Diseases*. 2007;50(2):330-335. DOI: 10.1053/ajkd.2007.05.014
62. Vodovar D, Thomas L, Mongardon N, Lepeule R, Lebrun-Vignes B, Biour M, Netzer F, Haouache H, Le Beller C, Dhonneur G. Dramatic Increase of Amoxicillin-Induced Crystal Nephropathy Found in a Cohort Study of French Pharmacovigilance Centers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018;62(3):e01630-17. DOI: 10.1128/AAC.01630-17

63. Thomas L, Le Beller C, Trenque T, Michot J, Zenut M, Letavernier E, Mongardon N, Vodovar D. Amoxicillin-induced crystal nephropathy: A nationwide French pharmacovigilance databases study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2020;86(11):2256-2265. DOI: 10.1111/bcp.14328

64. Hentzien M, Lambert D, Limelette A, N'Guyen Y, Robbins A, Lebrun D, Jaussaud R, Bani-Sadr F. Macroscopic amoxicillin crystalluria. *Lancet (London, England)*. 2015;385(9984):2296. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)62001-8

65. Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, Nogueras JJ, Daniel N, Ehrenpreis ED, Jensen J, Bonner GF, Ruderman WB. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Diseases of the Colon and Rectum*. 1994;37(7):689-696. DOI: 10.1007/BF02054413

66. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S. Age as a predictor of hyperphosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2004;19(1):68-72. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2004.03253.x

67. Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *The Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 2006;130(1):101-106. DOI: 10.5858/2006-130-101-RFANAW

68. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2005;16(11):3389-3396. DOI: 10.1681/ASN.2005050496

69. Khurana AML, Concepcion LA, Nickel LE, Foulks CJ. Acute Phosphate Nephropathy (poster). Presented at: Renal week, San Diego, CA; 2006.

70. Ritskes-Hoitinga J, Mathot JN, Van Zutphen LF, Beynen AC. Inbred strains of rats have differential

sensitivity to dietary phosphorus-induced nephrocalcinosis. *Journal of Nutrition*. 1992;122(8):1682-1692. DOI: 10.1093/jn/122.8.1682

71. Orias M, Mahnensmith RL, Perazella MA. Extreme hyperphosphatemia and acute renal failure after a phosphorus-containing bowel regimen. *The American Journal of Nephrology*. 1999;19(1):60-63. DOI: 10.1159/000013427

Сведения об авторах

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

Акимова Елизавета Сергеевна, ординатор первого года кафедры поликлинической терапии, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, ул. Делегатская, д. 2/1, стр. 1; тел.: 89266544769, e-mail: akimova.liza.96@gmail.co, <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Соколова Елена Владимировна, врач-нефролог нефрологического отделения высшей квалификационной категории, Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина»; адрес: Российская Федерация, 125367, г. Москва, ул. Волоколамское шоссе, 84; тел.: 89165310906, e-mail: sokilova-ev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-5707>

Кочетков Алексей Иванович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; адрес: Российская Федерация, 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; тел.: 89060895581, e-mail: ak_info@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Author information

Olga D. Ostroumova, Dr. Med. Sci., Professor, Head of Chair of Therapy and Polymorbidity Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Professor, Chair of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Medicine, Sechenov University; Address: 2/1 b. 1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(903)1696828; e-mail: ostroumova.olga@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>

Elizaveta S. Akimova, resident, chair of outpatient therapy, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; Address: 20/1 Delegatskaya Str., Moscow, Russian Federation 127423; Phone: +7(926)6544769; e-mail: akimova.liza.96@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-9261-009X>

Elena V. Sokolova, nephrologist of the highest qualification category, nephrological department, Central Clinical Hospital "RZD-Medicine"; Address: 84, Volokolamskoe Str., Moscow, Russian Federation 125367; Phone: +7(916)5310906; e-mail: sokilova-ev@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-0436-5707>

Aleksey I. Kochetkov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, Chair of Therapy and Polymorbidity Pathology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; Address: 2/1 b.1, Barrikadnaya Str., Moscow, Russian Federation 125993; Phone: +7(906)0895581; e-mail: ak_info@list.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5801-3742>

Дата поступления 19.07.2021
Дата рецензирования 13.02.2022
Принята к печати 11.03.2022

Received 19 July 2021
Revision Received 13 February 2022
Accepted 11 March 2022