

5. Литовский И.А., Гордиенко А.В., Смирнов А.А. Гипертоническая болезнь и атеросклероз: вопросы патогенеза, диагностики и лечения. СПб.: СпецЛит, 2012. 304 с.
6. Anand S.S., Islam S., Rosengren A. [et al.]. Risk factors for myocardial infarction in women and men: insights from the INTERHEART study // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. P. 932–940.
7. Bianchi C., Miccoli R., Trombetta M. [et al.]. Elevated 1-hour postload plasma glucose levels identify subjects with normal glucose tolerance but impaired  $\beta$ -cell function, insulin resistance, and worse cardiovascular risk profile: the GENFIEV study // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, No. 5. P. 2100–2105.
8. Global atlas on cardiovascular disease prevention and control. Policies, strategies and interventions. WHO; World Heart Federation; World Stroke Organization. 2011. 164 p.
9. IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome // International Diabetes Federation. Belgium, 2006. 24 p.
10. Pyorala, M., Miettinen, H., Laasko, M. [et al.]. Hyperinsulinemia predicts coronary heart disease risk in healthy middle-aged men: the 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study // Circulation. 1998. Vol. 98, No 5. P. 398–404.
11. Sciacqua A., Maio R., Miceli S. [et al.]. Association between one-hour post-load plasma glucose levels and vascular stiffness in essential hypertension // PLOS One. 2012. Vol. 7, No. 9. P. 115–122.

Поступила в редакцию 23.05.2016.

#### GENERAL AND ADDITIONAL CARDIOVASCULAR RISK MARKERS IN THE SOLDIER- MEN OF YOUNG AND AVERAGE AGE WITH INITIAL ATHEROSCLEROTIC CHANGES IN THE VASCULAR WALL.

D.Y. Serdyukov

Military Medical Academy named after S.M. Kirov (6 Akademika Lebedeva St. Saint Petersburg 194044 Russian Federation)

**Objective.** To estimate the prevalence of the classical and additional cardiovascular risk factors in the men of young and middle age.

**Methods.** In the Department of the Hospital Therapy MMA have been inspected 203 men at the age  $39.5 \pm 7.0$  of years. Have been evaluated the complaints, the presence and the duration of arterial hypertension, hereditary anamnesis, carbohydrate and lipid metabolism, have been carried out ultrasound heart, carotid arteries, internal organs examinations. The patients with the defeat of the target organs and the associated clinical states were not included in a study. **Results.** Have been formed two groups: 1<sup>st</sup> – 69 men at the age  $41.4 \pm 6.2$  of years with subclinical atherosclerosis; 2<sup>nd</sup> the group – 134 men  $38.2 \pm 7.4$  of years with the intact endothelial pavement. In those investigated 1<sup>st</sup> group more frequently were revealed burdened heredity on the cardiovascular diseases and diabetes mellitus 2 type, alimentary obesity. The manifestation of arterial hypertension and duration differed with subclinical atherosclerosis with it's comparable frequency. There were more characteristic dyslipidemia for the patients from 1<sup>st</sup> group due to the LDL-fraction, the higher frequency of the development of prediabetes. During an ultrasound heart examination in all patients has been noted normal geometry and mass of left ventricle; however, in 1<sup>st</sup> group has already been determined the initial signs of left atrium remodeling. In men with subclinical atherosclerosis also more frequently have been verified early stage of nonalcoholic steatohepatitis. **Conclusions.** Summing up the sums, it should be noted that each third man-soldier after 30 years when the concealed disturbances of lipid and carbohydrate metabolism are present, is situated in the zone of the potential risk of the development of subclinical atherosclerosis. The revealed changes in the liver and the dysfunction of the pancreas can be examined as the additional factors of the risk of early atherosclerotic changes.

**Keywords:** subclinical atherosclerosis, arterial hypertension, cardiovascular complications, disorders of lipid and carbohydrate metabolism.

Pacific Medical Journal, 2017, No. 2, p. 46–50.

УДК 616.61-06:616.72-007.248-085.276

DOI: 10.17238/PmJ1609-1175.2017.2.50–52

## Динамика состояния почек при назначении диклофенака и целекоксиба у больных оксалатной нефропатией

Д.Д. Гельмутдинов<sup>1,2</sup>, Н.В. Воронина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный государственный медицинский университет (680000, г. Хабаровск, ул. Муравьева-Амурского, 35),

<sup>2</sup> 7-й военный госпиталь внутренних войск МВД России (680018, г. Хабаровск, ул. Связная, 16)

Изучали динамику функции почек и мочевого синдрома при применении курсовых доз диклофенака (3000 мг) и целекоксиба (6000 мг) у 51 женщины 45–60 лет, страдавшей оксалатной нефропатией с 1–2 стадией хронической болезни почек и первичным гоноартрозом. Целекоксиб продемонстрировал меньшую нефротоксичность, чем диклофенак. Последний вызывал обострение нефропатии, усиление оксалатно-кальциевой кристаллурии, появление микрогематурии и протеинурии. Целекоксиб приводил только к снижению скорости клубочковой фильтрации, не вызывая преобразований мочевого осадка. Изменения функции почек и мочевого осадка при приеме обоих препаратов были преходящими.

**Ключевые слова:** нестероидные противовоспалительные препараты, нефротоксичность, скорость клубочковой фильтрации, мочевого осадок.

Побочные эффекты нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных хроническим тубулоинтерстициальным нефритом с гипероксалурией (оксалатной нефропатией) и синдромом хронической боли в суставах изучены мало. Нефропатия, развивающаяся при вторичной гипероксалурии, характеризуется медленно прогрессирующим течением, клинически проявляется в периоды обострения

рецидивами умеренной гипероксалурии с массивной оксалатно-кальциевой кристаллурией, микрогематурией и/или альбуминурией. При рецидивирующем течении заболевания появляются тубулярные дисфункции. При давности болезни более 20 лет морфологически выявляются признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита с вторичным фибросклеротическим поражением клубочков [3].

Цель исследования состояла в анализе динамики функции почек и мочевого синдрома при использовании НПВП у больных оксалатной нефропатией.

Гельмутдинов Данир Данисович – аспирант кафедры терапии ФПК и ППС и курсами функциональной и лучевой диагностики ДВГМУ, врач-терапевт 7 ВГ ВВ МВД России; e-mail: nauca@fesmu.ru

### Материал и методы

Проанализирована динамика функции почек и мочевого осадка у 51 женщины с оксалатной нефропатией на 1–2 стадии хронической болезни почек (ХБП), принимавших диклофенак и цефекоксиб по поводу артралгий. Диагноз хронического тубулоинтерстициального нефрита с гипероксалурией (оксалатной нефропатии) был поставлен на основании типичных лабораторных критериев [1, 3]. Давность анамнеза болезни превышала 20 лет.

В исследование вошли пациентки в возрасте 45–60 лет (в среднем – 54,7 года), у которых не было обострения нефропатии и которые не получали НПВП, мочегонные и другие нефротоксичные препараты в течение двух месяцев и более и соблюдали гипооксалатную диету. Работа выполнена в соответствии с принципами GCP (Good Clinical Practice) и ICH (International Conference for Harmonization) Хельсинской декларации, одобрена локальным этическим комитетом. Все больные выразили добровольное информированное согласие на участие в исследовании в письменной форме.

Исключались лица с мочекаменной болезнью и другими интерстициальными и обструктивными нефропатиями, хроническим пиелонефритом, гломеруло-нефритом и заболеваниями кишечника, а также пациенты, принимающие нефротоксичные лекарственные препараты, витамин D и кальциевые витаминные комплексы, биологически активные добавки и урикозурические препараты. Не вошли в исследование и лица, имевшие тяжелые соматические состояния (язва желудка или двенадцатиперстной кишки), больные с неконтролируемой артериальной гипертензией, сердечно-сосудистой недостаточностью, гипотиреозом, сахарным диабетом, первичной подагрой, тяжелыми заболеваниями печени, 3–5-й стадией ХБП и пациенты, несоблюдавшие диету при вторичной подагре.

Методом адаптивной рандомизации больные были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, полу, индексу массы тела, состоянию функции почек. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) была не ниже 60 мл/мин. Во всех случаях зарегистрированы рентгенологические признаки первичного гоноартроза 2–3-й стадии по Kellgren–Lawrence, с выраженностью боли по индексу WOMAC более 200 мм, что требовало назначения НПВП. В течение 30 дней пациентки 1-й группы (22 человека) принимали диклофенак натрия в курсовой дозе 3000 мг, пациентки 2-й группы (29 человек) – цефекоксиб в курсовой дозе 6000 мг. Оценка состояния функции почек и мочевого осадка проведена на 30-й день приема препаратов и через месяц после их отмены в связи с уменьшением артралгий.

Функцию почек оценивали по СКФ в соответствии с CKD–EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) и клиренсу мочевой кислоты. Динамику возможного повреждения почек анализировали по изменению мочевого осадка, усилению протеинурии, появлению микрогематурии в сочетании с индуцированной оксалатно-кальциевой кристаллурией [1].

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 8.0 с определением средней арифметической ( $M$ ), ее средней ошибки ( $m$ ), среднего квадратического отклонения ( $s$ ) и критерия достоверности разности ( $p$ ).

### Результаты исследования

К 30-му дню лечения у женщин, принимающих диклофенак были выявлены нефротоксические эффекты, характеризующиеся статистически значимым снижением СКФ (с  $89,0 \pm 9,1$  до  $57,5 \pm 2,9$  мл/мин) и клиренса мочевой кислоты (с  $5,2 \pm 9,1$  до  $4,1 \pm 0,4$  мл/мин). Были зарегистрированы микрогематурия и протеинурия. Через месяц после отмены диклофенака СКФ и клиренс мочевой кислоты вернулись к исходному уровню:  $83,0 \pm 5,4$  и  $4,9 \pm 0,6$  мл/мин, соответственно. Исчезли гематурия и протеинурия (табл.).

### Таблица

*Динамика мочевого синдрома при назначении диклофенака и цефекоксиба у пациентов с оксалатной нефропатией ( $M \pm s$ )*

Показатель и срок обследования		1-я группа	2-я группа
Протеинурия, мг/сутки	Исходно	$0,28 \pm 0,05$	$0,32 \pm 0,07$
	30-й день	$0,59 \pm 0,07^*$	$0,29 \pm 0,04$
	60-й день	$0,26 \pm 0,06^{**}$	$0,30 \pm 0,05$
Гематурия в пробе Нечипоренко, кл./мл	Исходно	нет	нет
	30-й день	$3750,0 \pm 16,4$	нет
	60-й день	нет	нет

\* Разница с исходным показателем внутри группы статистически значима.

\*\* Разница с показателем 30-го дня внутри группы статистически значима.

Цефекоксиб к 30-му дню лечения приводил к умеренному снижению СКФ (с  $85,5 \pm 8,2$  до  $61,2 \pm 9,3$  мл/мин), но не вызывал изменений клиренса мочевой кислоты ( $5,38 \pm 0,48$  и  $5,1 \pm 0,43$  мл/мин,  $p > 0,05$ ). Через месяц после его отмены СКФ значимо не отличалась от исходного уровня ( $83 \pm 6,1$  мл/мин).

До приема НПВП морфоструктура кристаллов оксалата кальция в осадке мочи в обеих группах характеризовалась мелкими агрегированными скоплениями, до 10 в поле зрения. На 30-й день приема диклофенака натрия регистрировались крупные и мелкие агрегированные кристаллы, до 50 в поле зрения. Во 2-й группе в этот срок изменений в количестве и агрегации кристаллов отмечено не было. Через месяц после отмены НПВП морфоструктура и количество агрегатов кристаллов возвращались к исходным.

### Обсуждение полученных данных

К факторам, приводящим к обострению оксалатной нефропатии, относят не только пищевую нагрузку оксалогенными продуктами и алкоголем и воздействие нефротоксичных ксенобиотиков, но и прием

нефротоксичных лекарственных препаратов. При обострении заболевания увеличивается кристаллурия, нарастают патологические изменения в осадке мочи, усиливаются канальцевые дисфункции [1, 3].

Пациентам, страдающим оксалатной нефропатией с синдромом хронической боли в суставах, рекомендовано использование НПВП при контроле СКФ [2, 5]. Однако углубленной оценки изменения функции почек, метаболических процессов у больных с оксалатной нефропатией, их динамики после отмены препаратов до сих пор не проводилось [4]. В то же время профиль безопасности НПВП необходимо учитывать при лечении больных с оксалатной нефропатией с остеоартрозом и дорсопатиями.

Патологический эффект НПВП в почке реализуется посредством вазоспастических реакций, прямого тубулотоксического действия, цитокинового дисбаланса. При длительном (более 12 месяцев) применении НПВП в нефробиоптатах отмечают сосудистое ремоделирование, активацию коллагенообразования, атрофию канальцев, тубулоинтерстициальный фиброз [2, 5, 6–8, 10].

Результаты проведенных исследований показали, что изменения функции почек и мочевого осадка при приеме диклофенака и цефекоксиба были преходящими. Диклофенак вызывал обострение нефропатии: снижение СКФ, клиренса мочевой кислоты, индукцию оксалатно-кальциевой кристаллурии в сочетании с микрогематурией и альбуминурией. Цефекоксиб приводил только к снижению СКФ, не вызывая изменений клиренса мочевой кислоты и мочевого осадка (табл.). Полагают, что повреждение интерстициальных клеток метаболитами лекарств, нарушение ковалентных связей белков цитоплазмы и ядер клеток, уменьшение синтеза липидов – наиболее вероятный механизм прямого токсического действия НПВС – ингибиторов циклооксигеназы [9, 11].

При динамическом наблюдении на нашем материале через месяц после отмены диклофенака было отмечено восстановление СКФ и клиренса мочевой кислоты до исходного уровня, исчезновение крупно-агрегированных кристаллов оксалата кальция, микрогематурии и протеинурии. СКФ через месяц после отмены цефекоксиба достигла исходного уровня. Цефекоксиб демонстрировал наименьший профиль нефротоксичности по сравнению с диклофенаком.

Таким образом, у полиморбидных больных с оксалатной нефропатией при наличии тубулоинтерстициального повреждения нефротоксичность НПВП проявляется в виде обострения заболевания даже при небольших по длительности сроках приема этих лекарственных средств.

#### Литература

1. Андросова С.О., Фомин В.В., Шилов Е.М. Тубулоинтерстициальный нефрит // Нефрология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 403–411.
2. Батюшин М.М., Терентьев В.П., Дмитриева О.В., Повилайте П.Е. Хроническая болезнь почек: место нестероидных противовоспалительных препаратов. Элиста: Джангар, 2009. 128 с.

3. Воронина Н.В., Грибовская Н.В., Евсеев А.Н. Оксалатная нефропатия: клико-морфологические исследования. Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2014. 136 с.
4. Воронина Н.В., Слуцкая Н.П., Маркина О.И., Ковальская Л.П. [и др.]. Особенности лечения остеоартроза коленных суставов у больных оксалатной нефропатией // Терапевтический архив. 2015. № 4. С. 62–68.
5. Каратеев А.Е., Яхно Н.Н., Лазебник Л.Б. [и др.]. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов: клинические рекомендации. М.: ИМА-ПРЕСС. 2009. 168 с.
6. Atmansori M., Kovithavongs T., Oami M.U. Cyclooxygenase-2 inhibitor-associated minimal-change disease // Clin. Nephrol. 2005. Vol. 63, No. 5. P. 166.
7. Breyer M.D., Hao C., Qi Z. Cyclooxygenase-2 selective inhibitors and the kidney // Curr. Opin. Crit. Care. 2001. Vol. 7, No. 6. P. 393–400.
8. Ibanez L., Morlans M., Vidal X. [et al.]. Case-control study of regular analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory use and end-stage renal disease // Kidney International. 2005. Vol. 67. P. 2393–2398.
9. Galesic K., Moivvic-Vergles J., Jelakovic B. Nonsteroidal anti-rheumatics and the kidney // Reumatizam. 2005. Vol. 52, No. 2. P. 61–66.
10. Harris R.C. Cyclooxygenase-2 in the kidney // J. Am. Soc. Nephrol. 2000. Vol. 11. P. 2387–2394.
11. Perazella M.A. Drug-induced renal failure: update on new medications and unique mechanisms of nephrotoxicity // Am. J. Med. Sci. 2003. Vol. 325, No. 6. P. 349–362.

Поступила в редакцию 21.06.2016.

#### CONDITION OF KIDNEYS AFTER DICLOFENAC AND CELECOXIB IN PATIENTS WITH OXALATE NEPHROPATHY

D.D. Gelmutdinov<sup>1,2</sup>, N.V. Voronina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Far Eastern State Medical University (35 Muraveva-Amurskogo St. Khabarovsk 680000 Russian Federation), <sup>2</sup> 7 Military Hospital of Internal Troops of the Ministry for Internal Affairs (1b Svyaznaya St. Khabarovsk 680018 Russian Federation)

**Objective.** Studied kidney function and urinary syndrome after using Diclofenac and Celecoxib in patients with oxalate nephropathy with primary gonarthrosis.

**Methods.** We examined 51 women 45–60 years old, who suffered from oxalate nephropathy for more than 20 years with chronic kidney disease 1–2 stage with a glomerular filtration rate (GFR) of not less than 60 ml/min. Patients of the 1<sup>st</sup> group (22 people) took diclofenac sodium (course dose of 3000 mg) for a month, patients of the 2<sup>nd</sup> group (29 people) took celecoxib (course dose 6000 mg). Assessed GFR in dynamics, uric acid clearance and urinary syndrome (before treatment, on the 30<sup>th</sup> day of treatment, and a month after the drugs dechallenge).

**Results.** By the 30<sup>th</sup> day of treatment with diclofenac, nephrotoxic effects were observed, characterized by a statistically significant decrease in GFR (from 89.0±9.1 to 57.5±2.9 ml/min) and uric acid clearance (from 5.2±9.1 to 4.1±0.4 ml/min). Microscopy of urine sediment showed an increase in aggregation of calcium oxalates, the appearance of microhematuria and proteinuria. Celecoxib by this time led to a moderate decrease in GFR (from 85.5±8.2 to 61.2±9.3 ml/min), but did not cause changes in the clearance of uric acid and urinary sediment. A month after the drugs dechallenge, all the indicators returned to their original level.

**Conclusions.** Celecoxib demonstrated less nephrotoxicity than diclofenac. The latter caused an exacerbation of nephropathy, an increase in oxalate-calcium crystalluria, the appearance of microhematuria and proteinuria. Celecoxib only reduced the rate of glomerular filtration, without causing changes in urinary sediment.

**Keywords:** non-steroid anti-inflammatory drugs, nephrotoxicity, glomerular filtration rate, urinary sediment.