Изучение функционального состояния проксимальных почечных канальцев у пациентов с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью на фоне дислипидемии, и его коррекция при лечении симвастатином

Владимир Юрьевич Копылов*

Оренбургский Государственный Медицинский Университет. Россия, 460000, Оренбург, ул. Советская 6

Цель. Изучить показатели степени дисфункции эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения активности органоспецифических ферментов – нейтральная α -глюкозидаза (НАГ) и L-аланинаминопептидаза (ЛААП), у пациентов с начальной стадией хронической сердечной недостаточности на фоне дислипидемии, и возможность ее снижения при назначении симвастатина.

Материал и методы. В исследовании участвовало 90 обследуемых, которые были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц. Основная группа (общий холестерин $>6,0$ ммоль/л, индекс массы тела >30 кг/м², ранее не принимали статины) была разделена на 2 подгруппы: пациенты с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) I стадии без сахарного диабета 2 типа (СД2) и пациенты, страдающие ХСН I стадии с СД2. Пациенты каждой из основных подгрупп, помимо лечения основного заболевания, получали симвастатин 20-40 мг/сут. Критерии исключения – нарушение фильтрационной способности почек и наличие грубой дисфункции органов и систем организма. Функциональное состояние проксимальных почечных канальцев оценивалось по концентрации в диализованной моче НАГ и ЛААП.

Результаты. Исходно уровень активности почечных ферментов у представителей обеих основных подгрупп выше контрольной группы (НАГ – $1,34 \pm 0,14$ нкат/л, ЛААП – $0,72 \pm 0,1$ нкат/л). Прием симвастатина в подгруппе ХСН без СД2 не вызывал роста активности ферментов на протяжении всего срока наблюдения как в суточной дозировке 20 мг (НАГ – $12,36 \pm 2,65$ и $14,1 \pm 5,23$ нкат/л через 3 и 6 мес, ЛААП – $9,4 \pm 1,62$ и $11,2 \pm 2,99$ нкат/л через 3 и 6 мес), так и в дозировке 40 мг/сут (НАГ – $30,47 \pm 3,85$ и $26,2 \pm 6,75$ нкат/л через 3 и 6 мес, ЛААП – $17,3 \pm 3,56$ и $19,58 \pm 3,83$ нкат/л через 3 и 6 мес). Прием симвастатина 20 мг/сут пациентами ХСН с СД2 вызывал увеличение активности НАГ ($26,68 \pm 6,03$ и $34,57 \pm 9,73$ нкат/л через 3 и 6 мес), а в дозе 40 мг/сут – увеличение концентрации обоих ферментов (НАГ – $34,3 \pm 8,7$ и $46,94 \pm 9,02$ нкат/л через 3 и 6 мес, ЛААП – $17,08 \pm 5,81$ и $22,41 \pm 4,89$ нкат/л через 3 и 6 мес).

Закключение. Назначение симвастатина пациентам с дислипидемией на фоне ожирения допустимо с целью нормализации показателей липидного обмена. Безопасное для функционального состояния проксимальных почечных канальцев длительное назначение симвастатина в пределах средне-терапевтических дозировок возможно пациентам без сахарного диабета 2 типа. Длительный прием симвастатина пациентами с дислипидемией на фоне сахарного диабета 2 типа оказывает негативное влияние на эпителий проксимальных почечных канальцев в виде роста активности почечных органоспецифических ферментов, что говорит о повышенной дистрофии эпителия.

Ключевые слова: ожирение, дислипидемия, сердечная недостаточность, сахарный диабет 2 типа, ферментурия, симвастатин.

Для цитирования: Копылов В.Ю. Изучение функционального состояния проксимальных почечных канальцев у пациентов с бессимптомной хронической сердечной недостаточностью на фоне дислипидемии, и его коррекция при лечении симвастатином. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2020;16(6):925-930. DOI:10.20996/1819-6446-2020-11-01

Study of the Functional State of the Proximal Renal Tubules in Patients with Asymptomatic Chronic Heart Failure in Dyslipidemia and its Correction with Simvastatin Treatment

Vladimir Yu. Kopylov*

Orenburg State Medical University

Sovetskaya street 6, Orenburg, 460000 Russian

Aim. To study indicators of epithelial dysfunction in the proximal renal tubules by determining the activity of organ-specific enzymes neutral α -glucosidase (NAG) and L-alanine aminopeptidase (LAAP), in patients with the initial stage of chronic heart failure in dyslipidemia, and the possibility of reducing with simvastatin.

Material and methods. The study involved 90 subjects, who were divided into control and main groups. The control group consisted of 30 practically healthy individuals, the main group was divided into 2 subgroups: patients with stage I chronic heart failure (CHF) without type 2 diabetes mellitus (DM2) and patients with CHF with DM2. Patients of each of the main subgroups received simvastatin 20-40 mg/day in addition to treatment of the main pathology. The main group included patients with a total serum cholesterol level of more than 6.0 mmol/l, a BMI level of more than 30 kg/m², and who had not previously taken statins. The exclusion criterion was a violation of the filtration capacity of the kidneys and the presence of gross dysfunction of organs and systems of the body. The functional state of the proximal renal tubules was assessed by the concentration of NAG and LAAP in dialyzed urine.

Results. Initially, the level of activity of renal enzymes in representatives of both major subgroups is higher than the group of practically healthy individuals. Taking simvastatin in the CHF without DM2 subgroup does not cause an increase in enzyme activity throughout the entire observation period, either at a daily dosage of 20 mg (NAG – 12.36 ± 2.65 ncat/l 14.1 ± 5.23 ncat/l and after 3 and 6 months, LAAP – 9.4 ± 1.62 and 11.2 ± 2.99 ncat/l after 3 and 6 months), or at a dosage of 40 mg/day (NAG – 30.47 ± 3.85 and 26.2 ± 6.75 ncat/l after 3 and 6 months; LAAP – 17.3 ± 3.56 and 19.58 ± 3.83 ncat/l after 3 and 6 months). Taking simvastatin 20 mg/day in patients with CHF with DM 2 causes an increase in the NAG activity: 26.68 ± 6.03 and 34.57 ± 9.73 ncat/l after 3 and 6 months). Taking simvastatin 40 mg/day increase both enzyme activity: NAG – 34.3 ± 8.7 and 46.94 ± 9.02 ncat/l after 3 and 6 months, LAAP – 17.08 ± 5.81 and 22.41 ± 4.89 ncat/l after 3 and 6 months).

Conclusion. The appointment of simvastatin in patients with dyslipidemia on the background of obesity is permissible in order to normalize lipid metabolism. Safe for the functional state of the proximal renal tubules, long-term administration of simvastatin, within the limits of medium-therapeutic

dosages, is possible for patients without type 2 diabetes. Long-term use of simvastatin in patients with dyslipidemia on the background of type 2 diabetes mellitus has a negative effect on the epithelium of the proximal renal tubules, in the form of an increase in the activity of renal organ-specific enzymes, which indicates an increased dystrophy of the epithelium.

Key words: obesity, dyslipidemia, heart failure, diabetes mellitus type 2, fermeture, simvastatin.

For citation: Kopylov V.Y. Study of the Functional State of the Proximal Renal Tubules in Patients with Asymptomatic Chronic Heart Failure in Dyslipidemia and its Correction with Simvastatin Treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2020;16(5):925-930. DOI: 10.20996/1819-6446-2020-11-01

*Corresponding Author (Автор ответственный за переписку): KopVYOren@mail.ru

Received/Поступила: 21.09.2019

Accepted/Принята в печать: 02.12.2019

Проблема ожирения в сочетании с различными метаболическими нарушениями и/или заболеваниями находится в центре внимания современной медицинской науки и здравоохранения. Распространенность ожирения в мире столь велика, что приобрела характер глобальной эпидемии. Наряду с ростом частоты ожирения отмечается увеличение распространенности и усугубление течения связанных с ним тяжелых соматических заболеваний [сахарный диабет 2 типа (СД2), артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца (ИБС), онкологические заболевания и другие], снижающих качество жизни и повышающих уровень смертности среди трудоспособного населения [1].

Распространенность избыточной массы тела и ожирения в Российской Федерации составляют 59,2% и 24,1%, соответственно [2], занимая по этим показателям в 2013 г. 19-е место среди всех стран мира. По данным многоцентрового (11 регионов) наблюдательного исследования ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний и их факторов риска в регионах Российской Федерации) с участием 25224 человек в возрасте 25-64 года частота ожирения в популяции составила 29,7% [3]. За последние три десятилетия распространенность избыточной массы тела и ожирения в мире выросла почти на 30-50% среди взрослых и детей соответственно.

Сегодня ожирение рассматривается не только как важнейший фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 (избыточная масса тела и ожирение предопределяют развитие до 44-57% всех случаев СД2, 17-23% случаев ИБС, 17% – АГ, 30% – желчнокаменной болезни, 14% – остеоартрита, 11% – злокачественных новообразований [4,5]), но и нарушений репродуктивной функции и повышенного риска развития онкологических заболеваний [6,7]. В целом ожирение по экспертным оценкам приводит к увеличению риска сердечно-сосудистой смертности в 4 раза, и смертности в результате онкологических заболеваний в 2 раза [8,9].

Ожирение, особенно абдоминальное (внутрибрюшное), ассоциировано с повышением уровня триглицеридов, низкой концентрацией холестерина высокой плотности и увеличением концентрации холестерина низкой плотности, который является основным фактором, способствующим формированию атеросклероза.

Вовлечение почек при многих распространенных в популяции заболеваниях, в том числе, исходно не считающихся почечными, в последнее время привлекает пристальное внимание клиницистов. Изучение взаимосвязей хронической болезни почек с метаболическим синдромом позволяет утверждать, что высокая распространенность снижения скорости клубочковой фильтрации в общей популяции определяется главным образом нефропатиями обменной природы – диабетической, уратной, ассоциированной с ожирением, а также гипертоническим нефроангиосклерозом [10].

В последние годы становится очевидным, что в общей популяции ожирение является одним из существенных факторов риска ухудшения функции почек. С ростом индекса массы тела (ИМТ) на 10% вероятность снижения скорости клубочковой фильтрации до уровня, позволяющего диагностировать хроническую болезнь почек, увеличивается почти в 1,3 раза [11]. Поражение почек при ожирении принято связывать, прежде всего, с действием сопутствующих обменных нарушений – инсулинорезистентности или СД2, гиперурикемии, а также АГ [12]. В связи с этим закономерно увеличение частоты диабетической нефропатии, гипертонического нефроангиосклероза и уратной нефропатии, описываемое у больных ожирением [12].

Большинство исследований, посвященных взаимосвязи ожирения и патологии почек, посвящены диагностике поражения клубочкового аппарата. Исследований, посвященных зависимости поражения канальцевого аппарата почек у лиц с ожирением недостаточно.

Ранним признаком повреждения канальцевого аппарата почек является повышение концентрации в моче ферментов, локализованных в плазматических мембранах, лизосомах или цитозоле клеток проксимальных канальцев [13].

При незначительной степени повреждения почечной ткани в моче возрастает активность ферментов, преимущественно связанных с плазматической мембраной, при выраженном повреждении повышается активность цитоплазматических и лизосомальных ферментов (аланинаминопептидаза, бета-глюкоконидидаза, бета-гексоаминидаза), при некрозе клеток увеличивается активность митохондриальных ферментов (глутатион-S-трансфераза) [14].

Наибольший интерес заслуживает определение активности в моче ферментов, имеющих исключительно почечное происхождение, поскольку их концентрация меняется уже при незначительном, обратимом повреждении почечной ткани. Данными ферментами являются нейтральная α -глюкозидаза (НАГ) и L-аланинаминопептидаза (ЛААП).

Цель исследования: изучить показатели степени дисфункции эпителия проксимальных почечных канальцев путем определения активности органоспецифических ферментов (НАГ и ЛААП) у пациентов с начальной стадией хронической сердечной недостаточности на фоне дислипидемии, и возможность ее снижения при назначении симvastатина.

Материал и методы

В исследовании участвовало 90 обследуемых, которые были разделены на контрольную и основную группы. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц (средний возраст $21 \pm 0,18$ лет, ИМТ $21,36 \pm 0,4$ кг/м²). Основная группа была разделена на 2 подгруппы: пациенты с ХСН I стадии без СД2 и пациенты с ХСН I стадии с СД2 средней степени тяжести. В основную группу включались пациенты с уровнем общего холестерина сыворотки крови $> 6,0$ ммоль/л, ИМТ > 30 кг/м² и ранее не принимавшие статины. Критерием исключения были нарушение фильтрационной способности почек и наличие грубой дисфункции органов и систем организма. Пациенты каждой из основных подгрупп, помимо лечения основной патологии, получали симvastатин 20-40 мг/сут. В подгруппе ХСН I без СД2 симvastатин 20 мг/сут принимали 15 пациентов, симvastатин 40 мг/сут – 14 пациентов. В подгруппе ХСН I с СД2 симvastатин 20 мг/сут принимали 16 пациентов, симvastатин 40 мг/сут – 15 пациентов.

Все обследуемые были осведомлены о цели исследования и подписали добровольное информированное согласие. Протокол исследования одобрен ЛЭК Оренбургского Государственного медицинского университета.

Функциональное состояние проксимальных почечных канальцев оценивалось по концентрации в диализованной моче НАГ и ЛААП.

Определение показателей липидного обмена, уровня активности ферментов мочи у представителей контрольной группы проводились только в начале исследования. Наблюдение за представителями основных подгрупп длилось 6 мес, контролировались показатели липидного спектра сыворотки крови, активности почечных ферментов в диализованной моче с периодичностью в 3 мес.

Статистическая обработка проведена с использованием программы Statistica 8 (StatSoft, Inc, США) с использованием методов непараметрической статистики – непарного Т-теста Стьюдента.

Результаты

Клинико-демографическая характеристика групп представлена в табл. 1.

Изменение показателей липидного обмена после 6 мес приема симvastатина пациентами основных подгрупп представлены в табл. 2, 3. Уровни активности НАГ и ЛААП в основных подгруппах до и после приема симvastатина по сравнению с группой практически здоровых лиц представлены на рис. 1, 2.

Обсуждение

В моче пациентов основных подгрупп, страдающих СД2, выявлена изначально более низкая активность маркеров дисфункции эпителия проксимальных почечных канальцев (НАГ и ЛААП). Связано это с имеющейся у таких пациентов гиперфильтрацией, результатом которой является увеличение объема первичной мочи и, как следствие, разведение определяемых анализов.

После 6 мес приема симvastатина у пациентов обеих основных подгрупп наблюдалось улучшение показателей липидного обмена.

Предполагается, что почечные повреждения, вызванные употреблением статинов, связаны с рабдомиолизом, вызывающим острый тубулярный некроз [15]. Розувастатин в дозе 80 мг может индуцировать протеинурию [16], для которой характерно повышенное содержание белков низкой молекулярной массы [17]. Недавно было доказано, что лечение розувастатином (10 мг/сут в течение 12 нед, $n=40$) увеличивало экскрецию альфа1-микроглобулина [18], который является маркером проксимальной тубулярной функциональности [19].

В результате проведенного исследования было выявлено, что уровень активности НАГ и ЛААП у представителей основных подгрупп изначально был статистически значимо выше по сравнению с контрольной группой. В течение всего срока наблюдения происхо-

Table 1. Clinical and demographic characteristics of groups

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика групп

Параметр	Контрольная (n=30)	ХСН I без СД 2; симвастатин 20 мг (n=15)	ХСН I без СД 2; симвастатин 40 мг (n=14)	ХСН I+СД 2; симвастатин 20 мг (n=16)	ХСН I+СД 2; симвастатин 40 мг (n=15)
Возраст, лет	21±0,2	57±1,8	58±2,6	48±2,5	57±2,3
Мужчины, n (%)	14 (46,7)	5 (33,3)	4 (28,6)	7 (43,8)	5 (33,3)
ИМТ, кг/м ²	21,36±0,4	30,28±1,11	32,22±1,98	30,37±1,11	31,91±0,72
Общий холестерин, ммоль/л	4,59±0,15	6,31±0,17	7,27±0,38	6,27±0,23	6,48±0,22

Данные представлены в виде M±m, если не указано иное
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2 – сахарный диабет 2-го типа, ИМТ – индекс массы тела

Table 2. Indicators of the lipid spectrum in subgroups of chronic heart failure stage 1 without type 2 diabetes mellitus

Таблица 2. Показатели липидного спектра подгруппы ХСН I без СД 2

Параметр	Симвастатин 20 мг/сут			Симвастатин 40 мг/сут		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,31±0,65	5,15±0,76*	4,99±0,79*	7,27±1,44	5,68±2,27*	5,02±0,51*
ЛПВП, ммоль/л	1,2±0,32	1,52±0,39*	1,35±0,32	1,61±0,39	1,66±0,62	1,65±0,44*
ЛПНП, ммоль/л	3,74±0,74	2,9±0,64*	2,93±0,68*	4,87±1,43	3,24±1,47*	2,73±0,49
ТАГ, ммоль/л	2,13±1,07	1,62±0,83*	1,55±0,51*	2,37±1,43	1,66±0,95*	1,4±0,64*
ИАГ	4,62±2,85	2,54±0,78*	2,82±0,82*	3,77±1,21	2,56±1,09*	2,26±0,89*

Данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТАГ – триацилглицериды, ИАГ – индекс атерогенности

Table 3. Indicators of the lipid spectrum in subgroups of chronic heart failure stage 1 with type 2 diabetes mellitus

Таблица 3. Показатели липидного спектра подгруппы ХСН I с СД 2

Параметр	Симвастатин 20 мг/сут			Симвастатин 40 мг/сут		
	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес	Исходно	Через 3 мес	Через 6 мес
ОХС, ммоль/л	6,27±0,9	5,18±0,71*	5,42±0,93*	6,48±0,85	4,92±0,79*	5,18±0,9*
ЛПВП, ммоль/л	1,11±0,23	1,2±0,22	1,25±0,22*	1,16±0,19	1,35±0,33	1,38±0,25*
ЛПНП, ммоль/л	3,78±1,37	3,16±0,63	3,46±0,85	4,07±0,75	2,78±0,57*	2,94±0,79*
ТАГ, ммоль/л	2,29±1,49	1,8±0,63	1,45±0,71*	2,72±1,2	1,73±0,75*	1,88±0,83*
ИАГ	4,06±1,82	3,45±1,07	3,41±0,83	4,7±0,97	2,79±0,85*	2,87±0,97*

Данные представлены в виде средней и среднеквадратического отклонения
*p<0,05 по сравнению с исходным значением в той же подгруппе
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, СД 2 – сахарный диабет 2 типа, ОХС – общий холестерин, ЛПВП – липопротеины высокой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, ТАГ – триацилглицериды, ИАГ – индекс атерогенности

дило снижение активности НАГ и ЛААП в моче у пациентов без СД 2. У обследуемых с ХСН I+СД 2, получавших суточную дозу симвастатина 20 мг, обнаружен рост активности НАГ при одновременном снижении ЛААП, у получавших симвастатин в дозировке 40 мг/сут – рост активности в моче обоих ферментов. Увеличение концентрации в моче ферментов, по-видимому, связано с наличием глюкозурии у пациентов

с СД 2 и дополнительной нагрузкой на эпителий проксимальных почечных канальцев при выведении метаболитов симвастатина частично почечным путем.

Ограничения исследования. При интерпретации результатов необходимо учитывать ряд факторов: исследование проведено на выборочной популяции относительно малого размера; невозможность оценить в полной мере профиль безопасности лекарственного

Correction of the Functional State of the Renal Tubules
Коррекция функционального состояния почечных канальцев

Figure 1. Activity of renal enzymes in subgroups of chronic heart failure stage 1 without type 2 diabetes mellitus
 Рисунок 1. Активность почечных ферментов в подгруппах ХСН I без СД2

Figure 2. Activity of renal enzymes in subgroups of chronic heart failure stage 1 with type 2 diabetes mellitus
 Рисунок 2. Активность почечных ферментов в группе ХСН I с СД2

средства; результаты обобщены по достижении статистически значимых различий; в исследовании не участвовали дети, беременные и пожилые.

Заключение

Назначение симвастатина пациентам с дислипидемией на фоне ожирения допустимо с целью нормализации показателей липидного обмена. Безопасное для функционального состояния проксимальных почечных канальцев длительное назначение симвастатина в пределах средне-терапевтических дозировок возможно пациентам без сахарного диабета 2 типа.

References / Литература

1. Dedov I.I., Suntsov Yu.I., Kudryakova S.V., Ryzhkova S.G. Epidemiology of insulin-dependent diabetes mellitus. *Endocrinology Problems*. 1998;3:47-51 (In Russ.) [Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова С.Г. Эпидемиология инсулинозависимого сахарного диабета. Проблемы Эндокринологии. 1998;3:47-51]. DOI:10.14341/probl199844247-51.
2. Ng M., Fleming T., Robinson M., et al. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*. 2014;384(9945):766-81. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60460-8.
3. (In Russ.) [Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ. Кардиоваскулярная Терапия и Профилактика, 2014;13(6):4-11]. DOI:10.15829/1728-8800-2014-6-4-11.
4. World Health Organization (2018). Obesity and Overweight Fact Sheet, World Health Organization [cited by Sep 1, 2019]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
5. James W.P.T., Jackson-Leach R., Mhurdur C.N., et al. Overweight and Obesity. In *Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors*. Geneva: WHO; 2003.
6. Ligibel J.A. et al. American Society of Clinical Oncology position statement on obesity and cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3568-74. DOI:10.1200/JCO.2014.58.4680.
7. Mahmood T.A., Arulkumaran S., eds. Obesity: A ticking time bomb for reproductive health. London, UK: Elsevier; 2012.
8. Jungheim E.S., Travieso J.L., Carson K.R., Moley K.H. Obesity and reproductive function. *Obstetrics and gynecology clinics of North America*. 2012;39(4):479-93. DOI:10.1016/j.ogc.2012.09.002.
9. Jiao L., Berrington de Gonzalez A., Hartge P., et al. Body mass index, effect modifiers, and risk of pancreatic cancer: a pooled study of seven prospective cohorts. *Cancer Causes & Control*. 2010;21(8):1305-14. DOI:10.1007/s10552-010-9558-X.

About the Author:

Vladimir Yu. Kopylov – MD, PhD, Assistant, Chair of Therapy and Endocrinology, Orenburg State Medical University

Длительный прием симвастатина пациентами с дислипидемией на фоне сахарного диабета 2 типа оказывает негативное влияние на эпителий проксимальных почечных канальцев в виде роста активности почечных органоспецифических ферментов, что свидетельствует об усугубляющейся дистрофии эпителия.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Disclosures. Author has not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

10. Mukhin N.A. Decreased glomerular filtration rate is a general population marker of a poor prognosis. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2007;6:5-8 (In Russ.) [Мухин Н.А. Снижение скорости клубочковой фильтрации - общепопуляционный маркер неблагоприятного прогноза. Терапевтический Архив. 2007;6:5-8].
11. Mukhin N.A. *Nephrology: a national guide*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009 (In Russ.) [Мухин Н.А. Нефрология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009].
12. Saginova E.A., Fedorova E.Yu., Fomin V.V., et al. Formation of kidney damage in obese patients. *Terapevticheskii Arkhiv*. 2006;5:36-41 (In Russ.) [Сагинава Е.А., Федорова Е.Ю., Фомин В.В., и др. Формирование поражения почек у больных ожирением. Терапевтический Архив. 2006;5:36-41].
13. Fomenko G.V., Arabidze G.G., Titov V.N. Clinical and diagnostic value of enzymuria. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1991;6:142-5 (In Russ.) [Фоменко Г.В., Арабидзе Г.Г., Титов В.Н. Клинико-диагностическое значение энзимии. Терапевтический Архив. 1991;6:142-5].
14. Lavrenova T.P. Urine enzymes and their importance for the diagnosis of kidney damage. *Laboratory Business*. 1990;7:4-10 (In Russ.) [Лавренова, Т.П. Ферменты мочи и их значение для диагностики поражения почек. Лабораторное Дело. 1990;7:4-10].
15. Antons K.A., Williams C.D., Baker S.K., Phillips P.S. Clinical perspectives of statin-induced rhabdomyolysis. *Am J Med*. 2006;119:400-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2006.02.007.
16. Agarwal R. Effects of statins on renal function. *Am J Cardiol*. 2006;97:748-55. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.09.110.
17. Nikolsky E., Sadeghi H.M., Efron M.B. Impact of in-hospital acquired thrombocytopenia in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;96:474-81. DOI:10.1016/j.amjcard.2005.04.005.
18. Kostapanos M., Milionis H., Gazi I. Rosuvastatin increases alpha-1 microglobulin urinary excretion in patients with primary dyslipidemia. *J Clin Pharmacology*. 2006;46(11):1337-43. DOI:10.1177/0091270006292629.
19. Weber M.H., Verwiebe R. Alpha 1-microglobulin (protein HC): features of a promising indicator of proximal tubular dysfunction. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*. 1992;30:683-91.

Сведения об Авторе:

Копылов Владимир Юрьевич – к.м.н., ассистент, кафедра факультетской терапии и эндокринологии, ОрГМУ