

© Л.А.Дударева, М.М.Батюшин, 2013
УДК 616.61-002.27-02:616.276-08.065-036.22-07

Л.А. Дударева¹, М.М. Батюшин²

ХРОНИЧЕСКИЙ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ, ИНДУЦИРОВАННЫЙ ПРИЁМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ: ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ

L.A. Dudareva, M.M. Batyushin

CHRONICAL TUBULO-INTERSTITIAL NEPHRITIS INDUCED BY ADMINISTRATION OF NONSTEROID ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: EPIDEMIOLOGICAL FEATURES AND POSSIBILITIES OF EARLY DIAGNOSTICS

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В данном обзоре обсуждается распространенность хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН), индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Рассматриваются причины различия эпидемиологических данных разных исследователей. Обсуждаются вопросы нефротоксичности при длительном применении селективных и неселективных ингибиторов циклооксигеназы и возможные механизмы развития нарушений гемодинамики нефрона. Обсуждаются возможности ранней диагностики ХТИН с применением методов оценки энзимурии. В обзоре приведены данные, полученные на основании анализа литературы, в отношении определения различных ферментов в моче для выявления нефротоксичности на субклинической стадии ХТИН.

Ключевые слова: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, энзимодиагностика, нестероидные противовоспалительные препараты.

ABSTRACT

In this review morbidity of chronic tubulo-interstitial nephritis (CTIN) induced by administration of nonsteroid anti-inflammatory drugs (NSAIDs) is discussed. The reasons of difference between epidemiological data of different researchers are considered. Nephrotoxicity at long administration of selective and non selective inhibitors of cyclooxygenase and possible mechanisms of nephron hemodynamics violations development is discussed. Possibilities of early diagnostics of CTIN using enzymuria evaluation methods are discussed. This review provides data based on literature analysis according to various enzymes definition in urine to reveal nephrotoxicity on subclinical stage of CTIN.

Keywords: chronic tubulo-interstitial nephritis, enzyme diagnostics, nonsteroid anti-inflammatory drugs.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая распространенность заболеваний, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), обусловлена бурным развитием фармацевтической промышленности и широким применением данной группы препаратов в качестве анальгетиков, в том числе и без рецепта врача [1]. В нашей стране данная лекарственная патология приобретает масштабы

национальной трагедии, поскольку отсутствуют механизмы сдерживания бесконтрольного применения этой группы лекарственных средств. Исследования нефротоксичности НПВП в России малочисленны и ограничиваются описанием отдельных клинических случаев. Вместе с тем, возможность частичной или полной обратимости НПВП-нефропатии при своевременной отмене препарата является фактором, указывающим на актуальность данной проблемы [2]. При правильном ведении этой группы пациентов скорость клубочковой фильтрации (СКФ) не только остается

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29, кафедра внутренних болезней №2 Ростовского государственного медицинского университета. Тел.: 8-918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

стабильной у половины из них, но и может иметь тенденцию к восстановлению [3]. Данный факт ставит перед врачом и еще одну задачу – поиск методов ранней диагностики интерстициальных повреждений почек и, прежде всего, хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН).

ХТИН проявляется абактериальным неструктивным воспалением межуточной ткани мозгового слоя почек с вовлечением в процесс канальцев, кровеносных и лимфатических сосудов почечной стромы [4]. Массивная протеинурия, обусловленная развитием ХТИН, наблюдается только при необратимом повреждении, когда имеет место развитие папиллярного и тубулярного некроза [5]. Что касается хронической болезни почек (ХБП), развивающейся при приеме НПВП, надо признать, что в настоящее время отсутствуют как таковые методы ранней оценки прогноза развития данной патологии. Расчетные формулы СКФ для этих целей пригодны в меньшей степени, так как в основе их лежит определение компонентов остаточного азота (креатинина сыворотки крови), который повышается лишь при утрате функции более 50% массы действующих нефронов. Кроме того, СКФ не позволяет оценить функциональные резервы канальцевого эпителия, повреждение которого в большей мере, нежели клубочковые повреждения, характеризует начальные стадии воспалительного процесса. В статье предпринята попытка проанализировать имеющийся мировой и отечественный опыт по проблеме распространенности и возможностях ранней диагностики ХТИН, индуцированного приемом НПВП.

Термин НПВП был введен в клиническую практику в 1949 г. после получения доказательств о наличии противовоспалительных свойств стероида фенилбутазона. Препараты, имевшие другую химическую структуру и способность оказывать противовоспалительное действие, подобное стероидам, стали называть нестероидными [6]. Одним из первых анальгетиков, для которого была доказана способность индуцировать нефропатию, стал фенацетин. Иллюстрацией служит исследование, включавшее 623 практически здоровых женщин, часть из которых принимали фенацетин или салицилаты. Было показано, что при длительном приеме НПВП частота артериальной гипертензии увеличилась в 1,6 раза, а риск смертности в 16,1 раза [7]. Аналогичные эффекты наблюдали при злоупотреблении парацетамолом, анальгином и комбинациями аспирина и ацетаминофена с кодеином, кофеином, ибупрофеном [8].

НПВП – гетерогенная группа лекарственных

препаратов. Существует мнение об относительной безопасности применения неселективных препаратов. По результатам двух крупных фармакологических исследований, проведенных в США, и включивших более 180 тысяч пациентов, острое повреждение почек (ОПП) встречалось при применении селективных препаратов [9]. Ряд ученых придерживаются мнения о том, что, частота развития патологии почек при применении рофекоксиба и целекоксиба мала. Однако есть работы, опровергающие это мнение [10]. Таким образом, делать выводы о безопасности и отсутствии нефротоксичности селективных ингибиторов циклооксигеназы (ЦОГ) несколько преждевременно, поскольку не только в пределах одного класса, но и даже доз одного препарата могут возникать различные эффекты. Например, низкие дозы аспирина обладают более высокой избирательностью в отношении фермента ЦОГ-1, высокие дозы аспирина – блокируют обе изоформы [11].

Нефротоксичность НПВП обусловлена блокадой паракринных эффектов простагландинов (ПГ) на фоне приема этих препаратов, что изменяет регуляцию почечного кровотока и клубочковой фильтрации. Анальгетики блокируют синтез ПГ путем инактивации фермента ЦОГ. Существуют различия в экспрессии ЦОГ-1 и ЦОГ-2 структурными элементами нефрона [12]. В клетках мезангия, эндотелия сосудов и париетальных клетках капсулы Шумлянского–Боумана, а также в собирательных трубках у человека образуется ЦОГ-1. В *macula densa*, отдельных клетках восходящего отдела петли Генле кортикального слоя, а также в гладкомышечных клетках и подоцитах артериол отмечается экспрессия матричной РНК ЦОГ-2.

Синтез ЦОГ-1 осуществляется независимо от процессов воспаления. Ранее существовало предположение, что синтез ЦОГ-2 индуцируется воспалительными хемокинами и цитокинами. На этом было основано представление, что угнетение только ЦОГ-2 окажет противовоспалительное действие и снизит риск побочных эффектов лечения. Однако в экспериментальных и клинических исследованиях было установлено, что образование ЦОГ-2 может происходить независимо от процессов воспаления. Следовательно, две изоформы данного фермента присутствуют в почках в норме, обеспечивая выработку ПГ и нормальное функционирование нефрона [13]. Понимание особенностей экспрессии ЦОГ объясняет развитие вазоконстрикторных эффектов ренина и развитие нарушений почечной гемодинамики при применении селективных и неселективных НПВП [14].

Клинико-эпидемиологические данные о частоте встречаемости НПВП-нефропатии отличаются по данным разных исследователей. В Австралийском исследовании 31654 пациентов, находящихся на гемодиализе, в 10,2% случаев в качестве причины уремии отмечен длительный приём анальгетиков [14, 15]. В Швейцарии, по результатам аутопсии умерших, анальгетическая нефропатия встречается в 4% случаев [15, 16]. Причиной возможных расхождений в отношении эпидемиологических данных является отсутствие единого подхода к учету клинических проявлений нефропатий, индуцированных приемом НПВП. Так, одни авторы к НПВП-нефропатии относят только те изменения, которые развиваются при ежедневном приеме в течение 5 лет анальгетиков при общей дозе минимум 3000 условных единиц (таблеток) [16, 17]. Другие исследователи учитывают все возможные клинические проявления анальгетической нефропатии, в том числе: ОПП, острый тубулоинтерстициальный нефрит и ХТИН [17, 18]. Из вышесказанного следует вывод о необходимости выработки единого подхода к изучению изменений при поражениях почек, индуцированных приемом НПВП.

Рост ХБП, связанной с приемом НПВП, не вызывает сомнения, и поэтому особую актуальность приобретает поиск методов наиболее ранней диагностики ХТИН. Определение протеинурии является маркером манифестированного течения данного заболевания и имеет ограниченную диагностическую ценность. Это связано с механизмом действия НПВП. Анальгетики, снижая синтез вазодилаторных простагландинов, способствуют вазоконстрикции и уменьшению просвета капиллярных пор клубочков, что ведет к снижению проницаемости базальной мембраны для высокомолекулярных белков типа альбумина и трансферрина на ранних этапах формирования ХТИН [18, 19].

Перспективным для ранней диагностики канальцевых нефропатий считается определение бета₂-микроглобулина (β_2 -МГ) в моче [19, 20]. β_2 -микроглобулинурию в литературе рассматривают в качестве показателя, который еще на стадии гиперфилтрации может указывать на неблагоприятное течение нефрита со снижением числа функционирующих нефронов [20, 21]. Дело в том, что β_2 -МГ повышается раньше креатинина в моче при переходе заболевания из стадии ХБП I в стадию ХБП II. Сохранение же на прежнем уровне СКФ при начальных этапах нефропатии объясняется с позиции викарной гиперфункции оставшихся нефронов, что компенсирует рост концентрации уремических токсинов.

β_2 -МГ представляет собой низкомолекулярный белок (11 800 Да) поверхностных антигенов клеточных ядер. Присутствие его в сыворотке крови в следовых количествах обусловлено процессами деградации и репарации отдельных элементов клеток. β_2 -МГ свободно проходит через мембрану почечных клубочков и 99,8% его затем реабсорбируется в проксимальном отделе почечных канальцев. Отмечена положительная корреляционная зависимость между уровнями β_2 -МГ и цистатина С и отрицательная – с клиренсом креатинина [21, 22]. Это делает определение β_2 -МГ более предпочтительным маркером для выявления субклинического нарушения функции почек. Для клинической практики представляет интерес прямая зависимость между увеличением концентрации β_2 -МГ в крови и ростом уровня артериального давления [22, 23]. Изучение в динамике показателей данного микроглобулина в моче позволяет заподозрить наличие нефропатии в качестве причины артериальной гипертензии и служит сигналом к более тщательному анализу лекарственного анамнеза для выявления факта злоупотребления НПВП. Определение β_2 -МГ в динамике уже нашло применение для выявления связи между развитием артериальной гипертензии и свинцовой интоксикацией [23, 24].

Роли тубулярных повреждений в развитии фиброза почек в последние годы придают большое значение, так как получены данные о продукции эпителиальными клетками провоспалительных и профиброгенных медиаторов тканевого повреждения [24, 25]. Нефротоксическое действие НПВП проявляется повышением уровня энзимов в моче, поскольку в почках активно экспрессируются ферменты метаболизма ксенобиотиков с образованием токсических метаболитов [25, 26]. Реализация эффектов НПВП на почки осуществляется посредством двух механизмов клеточной гибели: некроза и апоптоза [26, 27]. НПВП, ингибируя ЦОГ, подавляют синтез простагландинов, предшественником которых является арахидоновая кислота, стимулирующая превращение сфингомиелина в церамид – мощный медиатор апоптоза.

Среди лизосомальных ферментов, обнаруживаемых в моче, для ранней диагностики поражения почек могут быть использованы N-ацетил- β -D-глюкозаминидаза (НАГ), гамма-глутарил-транспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), L-аланинаминопептидаза (ААП), лейцинаминопептидаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), арилсульфатаза (АС), β -глюкокоронидаза (β -ГЛ) и другие [27–29].

Наиболее часто для выявления ранних признаков ХТИН используют НАГ, высокая активность

фермента проявляется в клетках проксимальных почечных канальцев. Повышение данного фермента в моче свидетельствует о наличии патологии почек, в том числе и лекарственно индуцированного ХТИН. Уровни НАГ имеют самый высокий уровень корреляции с атрофией эпителия канальцев ($r=0,692$, $p<0,001$) в сравнении с контрольной группой. Кроме того, НПВП могут повлиять на экспрессию генов НАГ, что вызывает интерес к его определению у пациентов с анальгетической нефропатией [29, 30]. Повышение уровня этого фермента в моче может наблюдаться до появления микроальбуминурии и увеличения креатинина. По результатам эпидемиологического обследования более 13 тысяч жителей Пекина, регулярно принимавших НПВП, повышение фермента было отмечено в 38,5% при отсутствии альбуминурии и снижении СКФ [30, 31]. Этот опыт представляет интерес, прежде всего, для ранней диагностики ХТИН, поскольку в ряде публикаций отмечено отсутствие изменения концентрации фермента при назначении НПВП коротким курсом. НАГ в качестве маркера тубулярных дисфункций можно использовать в случае злоупотребления неселективными НПВП, поскольку рост уровня фермента отмечен при применении таких ингибиторов ЦОГ, как диклофенак, индометацин, аспирин, парацетамол. Возможность применять для диагностики НАГ при длительном приеме селективных НПВП требует проведения дальнейших исследований. Пока данные о повышении данного фермента получены только при коротком курсе приема селективных анальгетиков мелоксикама и рофекоксиба [32, 31].

Повышение концентрации в моче ферментов мембраны щеточной каймы нефротелия проксимальных канальцев (ГГТП, ААП и ЩФ) связано с поражением проксимальных извитых канальцев и, по мнению ряда авторов, отражает начальные проявления тубулотоксичности [33]. По результатам ретроспективного анализа базы данных более 40 тысяч обследованных в Германии и Великобритании пациентов после трансплантации, ферменты щеточной каймы (ГГТП и ЩФ) могут использоваться в качестве маркеров раннего повреждения почек [34]. Аналогичные данные получены другой группой авторов, отметивших, что повышение уровня ГГТП более чем в 2–3 раза по сравнению с нормой с большой достоверностью указывает на наличие канальцевой дисфункции [35].

Вопрос о том, каким именно ферментам отдать предпочтение для ранней диагностики тубулярных повреждений, остается дискуссионным. Так,

одни ученые считают, что более значима линейная корреляция лизосомальных ферментов (НАГ и β -галактозидазы) с уровнем β_2 -МГ, в отличие от уровней ферментов щеточной каймы (ГГТП и ААП) [36]. Другие указывают на сопоставимость активности ААП с уровнями НАГ [37].

Окончательную точку в отношении диагностической значимости конкретных ферментов в моче пока ставить рано, однако, на основании анализа литературы, преимущество остается все же за ферментами, содержащимися в лизосомах, среди которых НАГ упоминается чаще других. Очевидно лишь то, что внедрение в широкую клиническую практику определения маркеров канальцевой дисфункции позволит на ранних этапах выявлять группы риска по развитию ХБП, в том числе индуцированной приемом НПВП.

Подводя итог вышесказанному, хотелось бы отметить необходимость дальнейшего изучения клинко-эпидемиологических особенностей ХТИН, обусловленного применением НПВП. Это актуально особенно для России, учитывая малое количество подобных исследований в отечественной литературе. Сохраняется необходимость в унификации подхода исследователей в отношении формирования статистической выборки при изучении ятрогении на фоне приема НПВП, что нивелирует противоречивость в оценке частоты развития нефропатии. Особое значение приобретает также необходимость разработать инструменты прогнозирования риска развития и прогрессирования анальгетического тубулоинтерстициального нефрита и выявить наиболее перспективные направления терапии и профилактики данной патологии. В данном ключе развитие методологии энзимодиагностики в моче при ХТИН представляет большой интерес, поскольку позволит диагностировать заболевание на субклинической стадии и мониторировать эффективность лечебной тактики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Singh G, Triadafilopoulos G. Epidemiology of NSAID induced gastrointestinal complications. *J Rheumatol* 1999;(56):18–24
2. Тареева ИЕ. (ред.) *Нефрология: руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 68–72
3. Мухин НА, Тареева ИЕ, Шилов ЕМ. *Диагностика и лечение болезней почек. болезней почек*. ГЭОТАР-Медиа, М., 2008; 283–324
4. Шишкин АН. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза. *Новые С-Пб врачесн вedom* 2003; (2):28–31
5. Lydford S, McKechnie K, Dougall I. Pharmacological studies on prostanoid receptors in the rabbit isolated saphenous vein: a comparison with the rabbit isolated ear artery. *Br J Pharmacol* 1996; (117):13–20
6. Белоусов ЮБ, Грацинская АН. Эффективность и безопасность применения нестероидных противовоспалительных средств: мелоксикам (мовалис). *Фарматека* 2008;(2):10–15

7. Dubach UC, Rosner T, Sturmer T. An epidemiologic study of abuse of analgesic drugs. Effects of phenacetin and salicylate on mortality and cardiovascular morbidity. *N Engl J Med* 1991;(324):115–160
8. Арьев АЛ. Тубулоинтерстициальный нефрит в практике интерниста. *Новые С-Пб врачебн ведом* 2002; (1): 22–26
9. Winkelmaer WC, Waikar SS, Mogun H et al. Nonselective and cyclooxygenase-2 selective NSAID and acute kidney injury. *Am J Med* 2008;121[Suppl 12]:1092–1109
10. Graham MG. Acute renal failure to high-dose celecoxib. *Ann Intern Med* 2001; (135): 69–70; Alper AB, Meleg-Smith S, Krane NK. Nephrotic syndrome and interstitial nephritis associated with celecoxib. *Am J Kidney Dis* 2002;(40):1086–1090
11. Levis SC, Langman ML, Laporte JR et al. Dose-response relationship between individual nonaspirin/nonsteroidal anti-inflammatory drugs and serious upper gastrointestinal bleeding: a meta-analysis based on individual patient data. *Br J Clin Pharmacol* 2002;(54):320–326
12. Komhoff M, Grone HL, Klein T et al. Localization of cyclooxygenases-1 and -2 in adult and fetal human kidney: implication for renal function. *Am J Physiol* 1997;(272):460–468
13. Nasrallah R, Herbert RL. Prostaglandin signaling in the kidney: implication for health and disease. *Am J Physiol* 2005;(289):235–246
14. Баринев ЭФ, Сулаева ОН, Лам М.М. Метаболиты арахидоновой кислоты – детерминанты паренхиматозно-стромальных отношений в почках в норме и при патологии. *Нефрология* 2006; 10 (3): 14–22
15. Chang SH, Mathew TH, McDonald SP. Analgesic nephropathy and renal replacement therapy in Australia: trends, comorbidities and outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; (3): 768–776
16. Mihatsch MJ, Khanlari B, Brunner FP. Obituary to analgesic nephropathy—an autopsy study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21[Suppl 11]:3139–3145
17. Шеховцева ТГ, Свистун СИ, Долинная НА. Анагетическая нефропатия. *Запорож мед журн* 2011;12[Suppl 1]:41–43
18. Murray MD, Brater DC. Renal toxicity on the non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008; (33): 435–465
19. Vriesendorp R. Reduction of urinary protein and prostaglandin E2 excretion in the nephrotic syndrome by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clin Nephrol* 1986;25[Suppl 2]:105–110
20. Deegens J, Wetzels J. Fractional excretion of high- and low-molecular weight proteins and outcome in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Clin Nephrol* 2007; 68 [Suppl 4]: 201–208
21. Пилотович С. Острый тубуло-интерстициальный нефрит – актуальная проблема нефрологии. *Медицина* 2001; 4(75):28–32
22. Махачев БМ, Корсунский АА, Османов ИМ и др. Клиническое значение определения белков в моче для ранней диагностики рефлюкс-нефропатий у детей. *Нефрол и диализ* 2005;7(1):21–27
23. Raikou VD. Beta (2)-Microglobulin, Pulse Pressure and Metabolic Alterations in Hemodialysis Patients. URL:<http://www.hemodialysis.com/beta-2-microglobulin-pulse-pressure-and-metabolic-alterations-in-hemodialysis-patients.html> (дата обращения 9.11.12)
24. Loghman-Adham M. Renal effects of environmental and occupational lead exposure: a review. *Environ Health Perspect* 1997;(105):928–938
25. Muller GA, Zeisberg M, Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15[Suppl 6]:76–77
26. Пентюк НО, Пентюк ОО. Взаємозв'язок між нефротоксичністю та фармакокінетику індометацину та диклофенаку натрію. *Ліки* 2001;(5):82–85
27. Hickey EJ, Rajee RR, Reid VE et al. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death. *Free Radic Biol Med* 2001;31[Suppl 42]:139–152
28. Кудин МВ. Ферментурия у детей с нефропатиями из региона с развитой цементной промышленностью. *Нефрология* 2012;2: 64–66
29. Дударева ЛА, Батюшин ММ, Цветков ДС. Методы ранней диагностики хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного приемом нестероидных противовоспалительных препаратов. *Известия вузов Северо-Кавказский регион* 2013;2:89–91
30. Jang TJ, Kang HJ, Kim JR, Yang CH. Non-steroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1) expression is closely related to death receptor-4 and -5 induction, which may explain sulindac sulphide induced gastric cancer cell apoptosis. *Carcinogenesis* 2004;25[Suppl 10]:1853–1858
31. Tao Su, LuXia Zhang, XiaoMei Li et al. Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease—results from a Chinese population study. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26[Suppl 6]:916–1923
32. Gluhovshi G, Velciov S, Kayca A et al. The effect on proteinuria and urinary NAG of treatment with meloxicam in chronic glomerular disease patients: a preliminary study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2009;47[Suppl 7]:444–453
33. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Husing J et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria to nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;(50):552
34. Zaccaria R, Claudio R. Kidney Disease beyond Nephrology: Intensive care. *Nephrol Dial Transplant* 2008;(23):1–7
35. Kocaoğlu S, Karan A, Berkan T, Başdemir G. Acute acetaminophen nephrotoxicity and urinary gamma-glutamyl transferase activity in rats. *Drug Metabol Drug Interact* 1997;14 [Suppl 7]:47–54
36. Simeoni U, Schnitzler B, Massfelder T et al. Specific developmental profiles of lysosomal and brush border enzymuria in the human. *Biol Neonate* 1994;65[Suppl 1]:1–6
37. Zafirovska KG, Bogdanovska SV, Marina N et al. Urinary excretion of three specific renal tubular enzymes in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID). *Renal Failure* 1993;15[Suppl 1]:51–54

Поступила в редакцию 22.05.2013 г.

Принята в печать 04.09.2013 г.