

<https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201>

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ. СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

О. Б. Поселюгина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тверской государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Советская, д. 4, г. Тверь, 170000, Россия

Аннотация

Цель. Произвести обзор российской и зарубежной литературы о современных методах диагностики и лечения пациентов с анальгетической нефропатией.

Материалы и методы. Произведен анализ медицинской российской и зарубежной литературы последних лет по указанной проблеме.

Результаты. В статье представлено понятие об анальгетической нефропатии (АН), причинах и механизмах ее развития. Указано патогенное влияние на почечную ткань нестероидных противовоспалительных препаратов. Определены основные стадии заболевания, клинико-лабораторные черты, показан алгоритм постановки диагноза. Указана врачебная необходимость детального сбора истории заболевания пациента, включающей длительность, кратность и причину приема анальгетиков. Важная роль в статье отведена вопросам терапии и профилактики АН. Подчеркнута возможность обратимости тубулоинтерстициального воспаления в случае своевременной диагностики и отмены анальгетиков.

Заключение. Показано, что проблема совершенной диагностики и лечения АН до конца не решена. Своевременная постановка диагноза тормозит развитие хронической почечной недостаточности, а раннее выявление данной патологии обеспечивает более высокую эффективность лечения и улучшает прогноз.

Ключевые слова: тубулоинтерстициальный нефрит, анальгетики, почечная недостаточность

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Поселюгина О.Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2019; 26(2): 191–201. <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201>

Поступила 17.01.2018

Принята после доработки 18.03.2019

Опубликована 25.04.2019

ANALGESIC NEPHROPATHY. A MODERN VIEW ON THE PROBLEM

Olga B. Poselugina

Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation,
Sovetskaya str., 4, Tver, 170000, Russia

Abstract

Aim. To review Russian and foreign literature on modern methods of diagnosis and treatment of patients with analgesic nephropathy.

Materials and methods. Russian and foreign literature sources published in recent years on the aforementioned problem were analyzed.

Results. This article presents the concept of analgesic nephropathy (AN) and discusses causes and mechanisms of its development. The pathogenic effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on renal tissue is indicated. Key stages of the disease and its clinical features are determined. An algorithm of diagnosis is proposed. The importance of a patient's detailed medical history is emphasized, including the duration, multiplicity and reasons for taking analgesics. A particular attention is paid to questions of AN therapy and its prevention. Provided timely diagnosis and analgesics withdrawal, the possibility of reverting tubulointerstitial inflammation is shown.

Conclusion. It is shown that optimal solutions with regard to AN diagnosis and its treatment are yet to be found. A timely diagnosis inhibits the development of chronic renal failure, which early detection provides for a higher treatment efficiency and improved prognosis.

Keywords: tubulointerstitial nephritis, analgesics, renal failure

For citation: Poselyugina O.B. Analgesic nephropathy. Analgesic Nephropathy. A Modern View on the Problem. *Kubanskii Nauchnyi Meditsinskii Vestnik*. 2019; 26(2): 191–201. (In Russ., English abstract). <https://doi.org/10.25207/1608-6228-2019-26-2-191-201>

Submitted 17.01.2018

Revised 18.03.2019

Published 25.04.2019

Введение

В настоящее время в медицине существует огромное количество состояний, проявляющихся развитием болевого синдрома и требующих применения обезболивающих препаратов. К сожалению, о большинстве из этой группы препаратов пациенты узнают из средств массовой информации, а не от врача. При этом они не задумываются, что у каждого такого лекарства, помимо обезболивающего действия, есть множество побочных эффектов, о которых реклама, по обыкновению, не предупреждает. Зачастую пациент, приняв обезболивающий препарат, а чаще всего это представитель группы нестероидных противовоспалительных средств, получает необходимый эффект. Этот факт значительно тормозит его обращение к врачу, что приводит к нивелированию симптомов заболевания и, как следствие, «запускает болезнь».

Таким образом, систематическое употребление нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) может не только замедлить

диагностику болезни, сопровождающейся возникновением боли, но и привести к развитию других, более серьезных болезней. Одним из тяжелых побочных эффектов при длительном и бесконтрольном применении нестероидных противовоспалительных средств является, наряду с поражением желудочно-кишечного тракта, повреждение почек.

К основным эффектам воздействия препаратов группы НПВС на организм человека относят анальгезирующее, противовоспалительное и жаропонижающее действия. В основу этого механизма положено ингибирование синтеза простагландинов на уровне циклооксигеназы 1 и 2. Концентрация препарата в крови, как правило, пропорциональна введенной дозе лекарства. Для большинства представителей этой группы характерен высокий уровень связывания с белками плазмы крови. Выделяются эти препараты преимущественно через почки. У лиц пожилого возраста наблюдается удлинение периода полувыведения и снижение общего клиренса пре-

паратов. В инструкциях по применению большинства нестероидных противовоспалительных препаратов указано, что они противопоказаны в случае тяжелого нарушения функции почек. Однако в инструкциях по применению нигде не указываются сроки и длительность приема данных препаратов, что в какой-то степени способствует снижению настороженности как пациента, так и врача в плане развития побочных действий этой лекарственной группы препаратов. Одним из таковых является развитие лекарственного тубулоинтерстициального нефрита.

Анальгетическая нефропатия (АН) представляет собой вариант хронического тубулоинтерстициального нефрита, который в связи с высокой распространенностью в популяции рассматривается отдельно от других вариантов нефропатий. Кроме того, АН выделяется в отдельную патологию в связи с возможностью ее эффективной профилактики [1–7].

Частота встречаемости АН напрямую связана с популярностью анальгетиков. По данным вскрытий, она колеблется во всем мире от 0,1 до 4%, причем наибольшее распространение она получила в Австралии — от 3,6 до 20% [2, 20, 21, 38]. Пациенты с данной патологией составляют 3,1% от всех больных, находящихся на лечении гемодиализом или перенесших трансплантацию почки, в Европе и 20% в Австралии. Женщины болеют в 6 раз чаще мужчин, что обусловлено употреблением НПВС в период менструаций, мигреней. Длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно фенацетина около 1 грамма вещества в сутки на протяжении от одного до трех лет или суммарная доза более двух килограмм, приводит к поражению почек. Препараты группы нестероидных противовоспалительных средств, имеющие сочетание с кофеином и кодеином, вызывают более быстрое нарушение функции почек [3, 4, 8]. Входящий в состав комбинированных анальгетиков аспирин усугубляет повреждение почек. Негативное влияние этой группы анальгетиков на почки связывают с развитием прямого нефротоксического действия, что в конечном итоге приводит к изменению метаболизма и микроциркуляции интерстиция с последующим развитием атрофии и нарушением почечной функции, которая снижается через 7–15 лет после начала регулярного приема нестероидных препаратов [11, 19, 23, 26].

Течение АН часто осложняется инфекцией мочевых путей, мочекаменной болезнью, нефрокальцинозом, костными изменениями. Одним из наиболее грозных осложнений данной патологии является развитие карциномы мочевого

тракта, которая может появляться у больных спустя много лет после прекращения приема анальгетиков [3, 4, 23]. Своевременная диагностика указанных осложнений очень важна в плане торможения прогрессирования хронической болезни почек.

АН в силу неспецифичности симптомов зачастую диагностируется несвоевременно, когда упущено время, и у пациента развивается хроническая почечная недостаточность. При этом эффективность лечения значительно снижена, и профилактика заболевания уже невозможна [3, 4–6, 23, 24, 26].

Цель исследования:

- произвести обзор российской и зарубежной литературы о современных методах диагностики и лечения пациентов с анальгетической нефропатией;

- указать на сложности постановки диагноза, важность детального изучения истории заболевания пациента, необходимость своевременной диагностики заболевания до наступления хронической почечной недостаточности.

Результаты и обсуждение

АН развивается вследствие длительного приема нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и ненаркотических анальгетиков, при этом происходит воспалительное поражение структур почечного интерстиция [4, 27–30]. Нефротоксическое действие препаратов этой группы подтверждено большим количеством клинических исследований. Наиболее угрожаемым в плане развития АН является прием НПВС на основе фенацетина. Этот лекарственный препарат в настоящее время в большинстве стран запрещен к применению, но термин «фенацетинвый нефрит» остался, и в некоторых печатных изданиях так называют нефропатию, вызванную применением нестероидных противовоспалительных средств [21, 27, 32].

В этиологии заболевания имеют значение и другие препараты, такие как пенталгин, аспирин, анальгин, амидопирин, диклофенак, кеторолак, индометацин, ибупрофен. Последние раньше использовались в рекомендациях по лечению гломерулонефритов, поскольку они оказывают противовоспалительное действие [32–34]. Однако из-за серьезного побочного влияния на почки в плане развития тубулоинтерстициального воспаления клинические рекомендации были пересмотрены, и данная группа препаратов была исключена из терапии гломерулонефритов [18–20].

В настоящее время нет четких сроков приема нестероидных противовоспалительных средств,

отсутствуют и конкретные дозировки, которые могут приводить к хроническому повреждению почек. В развитии АН имеет особое значение большая длительность приема указанных препаратов, их высокие дозы, а также их возможные сочетания с кофеином и кодеином, приводящие к формированию психической зависимости пациента от этих лекарств [1, 20, 21, 35]. Безрецептурный отпуск указанных лекарственных средств делает эту проблему трудно контролируемой.

Патогенез заболевания сложный, представляет собой цепь патологических процессов. До сих пор окончательно детали механизма повреждения почек при развитии АН не изучены. Анализ данных отечественной и зарубежной литературы показал, что в патогенезе АН наибольшее значение имеет нарушение процессов окисления в эпителии почечных канальцев, подавление синтеза простагландинов, а также прямое токсическое действие анальгетиков [8, 11, 18, 33, 34, 38]. Возможно, что образующиеся продукты метаболизма накапливаются в тубулярной ткани и повреждают ее. Считается, что анальгетики могут вызывать нарушения окислительных процессов в клеточных мембранах, приводящих к дефициту многих ферментов, чем и объясняются канальцевые повреждения. В результате чего происходит уменьшение кровотока с развитием ишемии тубулоинтерстициальной ткани. Длительно существующий воспалительный процесс в тубулоинтерстициальной системе приводит к развитию фиброза, гиалиноза клубочков, кальцификации почечных сосочков и, как следствие, необратимому нарушению почечной функции. На этом фоне происходит уменьшение почек в размерах. Иммунологических нарушений при данной нефропатии пока не найдено [28, 30, 31, 37]. Существует точка зрения, что АН является мультифакторным состоянием, в развитии которого ведущую роль играют нестероидные противовоспалительные препараты. Однако на сегодняшний день не исключается влияние и других факторов, таких как возраст человека, географические и климатические условия [17–19, 35, 36].

Одновременно с поражением почек могут диагностироваться НПВС-гастропатия с развитием эрозий и язв желудка и кишечника, поражение печени, системы кроветворения [2, 15–17, 20, 21, 33, 36].

К патоморфологическим изменениям при развитии АН относят неоднородные изменения в корковом слое почки, когда участки расширения чередуются с участками атрофии почечной паренхимы, развитием интерстициального фиброза. В мозговом слое почек развивается некроз почечных сосочков, который характе-

ризуется кальцинозом, дистрофическое обызвествление канальцев и отторжение. При этом размеры почек могут внешне не меняться, иногда — уменьшаться. Интерстициальная ткань становится отечной, рыхлой. В сосудах сосочков и подслизистой оболочки мочевыводящих путей появляются признаки анальгетической микроангиопатии. Отмечается их гиалинизация. Кроме сосудов, их отложения можно обнаружить в слизистой оболочке мочевыводящих путей, мозговом слое почки [15, 17, 25]. В целом, на секции выявляют признаки, характерные для хронического тубулоинтерстициального нефрита, как при макроскопических, так и микроскопических исследованиях. При проведении световой и электронной микроскопии обнаруживают изменения базальной мембраны канальцев, петель Генле, клубочков. Некоторые авторы считают, что отличительным признаком АН при патологоанатомическом исследовании является коричневая пигментация почечных сосочков, слизистой оболочки и сосудов. Возможно, что темно-коричневая окраска почечных сосочков, так же как и темная моча у пациентов с АН, связана с выделением через них конечного продукта распада фенацетина — 3-амино-7-этоксифеназана. В финале заболевания происходит вовлечение в патологический процесс большей части почечных клубочков коркового слоя с развитием в них фиброза и гиалиноза, особенно в подкапсулярной зоне [2, 3, 11, 30].

В настоящее время не существует классификации АН по названию лекарственного препарата, приведшего к ее развитию [1, 11, 13, 20].

В клинической картине АН условно можно выделить 4 стадии: компенсации, стадия поражения почек, стадия почечной недостаточности и стадия присоединения добавочной инфекции [6, 7]. Длительность стадий индивидуальна, определяется дозировками принимаемых анальгетиков, наличием сопутствующей патологии, возрастом, длительностью приема анальгетиков и некоторыми другими факторами. Длительное время клинические проявления АН отсутствуют [6, 32–34].

Стадия компенсации протекает латентно, заканчивается с появлением изменений в лабораторных показателях мочи. На этой стадии характерны симптомы, по поводу которых пациент принимает анальгетики. Это чаще всего суставные, головные, абдоминальные боли, фиброзы, альгоменоррея. В 60% случаев развитие АН отмечено у пациентов с лабильной психикой [8, 11, 14, 20, 21]. На этой стадии признаков нефротоксического действия анальгетиков, как правило, не наблюдается. Диагностировать эту

стадию достаточно сложно. Ее продолжительность может колебаться от нескольких месяцев до нескольких лет.

Стадия поражения почек диагностируется только при появлении лабораторных изменений в анализах мочи. Наиболее характерным является снижение относительной плотности мочи, абактериальная лейкоцитурия, бессимптомная бактериурия, протеинурия. Последняя является плохим прогностическим признаком и может свидетельствовать о скором развитии хронической почечной недостаточности. В клиническом анализе крови диагностируется анемия [22, 28, 38]. На этой стадии очень важен тщательный сбор истории заболевания у пациента, целенаправленное выявление зависимости приема НПВС от длительности болевого синдрома, особенно у пожилых пациентов, больных с лабильной психикой, ипохондриков. Больше внимание следует уделять симптомам внепочечного повреждения от действия анальгетиков, таких как выраженная общая слабость, бледность кожных покровов, сердцебиения, которые развиваются вследствие анемии [17, 20, 21]. Боли в животе, эрозивно-язвенное поражение желудочно-кишечного тракта, кровотечения нередко сопровождают указанную патологию. Возможно поражение печени по типу лекарственного гепатита. Со стороны сердечно-сосудистой системы характерно развитие неконтролируемой артериальной гипертензии, распространенного атеросклероза, прогрессирование ишемической болезни сердца. Поэтому у таких пациентов повышен риск развития инсульта и инфаркта. Мигрени, нарушение сна, бессонница, психастения характеризуют поражение центральной нервной системы. Со стороны половой системы отмечается нарушение либидо, бесплодие [20, 21, 30]. В трети случаев развитие АН характеризуется повышением температуры тела, макрогематурией, почечными коликами, гиперурикемией, повышением артериального давления в сочетании с развитием подагрического артрита [35, 38]. Известно, что при АН развивается преждевременное старение, поэтому пациенты могут выглядеть старше своих лет. Возможно развитие бесплодия вследствие тератогенного воздействия анальгетиков.

Через несколько лет развивается стадия хронической почечной недостаточности. У больных появляются жалобы на жажду, сухость во рту и полиурию. Почечная недостаточность прогрессирует, как правило, медленно, сопровождается лабораторным повышением креатинина и мочевины крови, остеодистрофией и метаболическим ацидозом с мышечной слабостью и эпизодами

судорог [13, 20, 21]. С развитием хронической почечной недостаточности у больных появляется анемия с характерными для нее клиническими проявлениями: бледность кожных покровов, возможно, с желтушным оттенком, одышка, сердцебиения, головные боли, выраженная общая слабость. Важно своевременно диагностировать и лечить данное осложнение с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений [22, 37].

АН чаще всего осложняется присоединением бактериальной инфекции, развитием пиелонефрита. По некоторым данным, осложнением является развитие переходноклеточного рака лоханки [8, 11, 31].

В постановке диагноза АН важен тщательный сбор анамнеза заболевания на предмет причины, сроков, количестве принимаемых анальгетиков. В пользу диагноза АН будет говорить длительный многолетний прием НПВС. Обязательным является проведение лабораторной диагностики, включающей в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи, бактериологическое исследование мочи на флору и чувствительность к антибиотикам; функциональные пробы: анализ мочи по Зимницкому, расчет скорости клубочковой фильтрации; биохимические показатели крови: электролиты, мочевины, креатинин, мочевая кислота, билирубин. Проведение инструментальной диагностики включает в себя ультразвуковое исследование почек, компьютерную томографию, крайне редко, по показаниям, проводится нефробиопсия [9–11, 14, 20]. При ультразвуковом исследовании можно выявить уменьшение размеров почек, нечеткость и неровность их контуров. Однако одним из наиболее информативных и неинвазивных инструментальных исследований является компьютерная томография, которая позволяет выявить уменьшение размеров почек и толщины почечной паренхимы, неровные контуры, кальцификацию (обызвествление) почечных сосочков.

Тактика ведения пациента будет определяться стадией хронической болезни почек, зависящей от скорости клубочковой фильтрации. Это позволяет определять объем нефропротективной терапии, своевременность ее назначения и показания к началу лечения заместительной почечной терапией: гемодиализом, перитонеальным диализом [9, 10, 20, 21, 38].

В диагностике АН используют большие и малые критерии. К «большим» критериям относят ежедневный прием анальгетиков более одного года; уменьшение размеров почек, неровность и нечеткость их контуров по данным визуализирующих методов исследования, прежде все-

го ультразвука и компьютерной томографии. К «малым» критериям относят наличие любого хронического болевого синдрома; язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки; особенности личности, такие как депрессия, ипохондрия; клинические признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита; абактериальная лейкоцитурия [1, 3, 17, 20, 31].

Первостепенным звеном в лечении АН является полная отмена анальгетиков. При начальных признаках поражения почек этой меры может быть достаточно для восстановления их функции. При наличии внепочечных проявлений назначается терапия, направленная на их коррекцию. В дальнейшем пациентов с АН ведут по всем принципам нефропротекции, направленной на торможение процессов прогрессирования хронической болезни почек в зависимости от ее стадии, включающей коррекцию белкового, водно-электролитного обменов, лечение анемии и т.д. [5, 9, 10, 30, 35, 36]. Назначают малобелковую диету, которая устраняет симптомы уремической интоксикации и улучшает самочувствие пациентов. При уровне креатинина крови менее 250 мкмоль/л белок ограничивают из расчета 1 грамм на килограмм массы тела в сутки. Предпочтение отдается растительным соевым белкам. При умеренном повышении креатинина крови от 250 до 500 мкмоль/л показана малобелковая диета из расчета 0,6–0,7 грамм на килограмм массы тела в сутки. Кроме того, ограничивают продукты, богатые фосфором и калием. С целью уменьшения поступления фосфатов в организм пациента ограничивают потребление бобовых, грибов, белого хлеба, красной капусты, молока, орехов, риса, какао [9, 10, 13, 16].

При развитии гиперкалиемии исключают сухофрукты (изюм, чернослив, курага, финики), печеный картофель, шоколад, кофе, сухие грибы, ограничивают фруктовые соки, ягоды, бананы, апельсины, помидоры, цветную капусту, бобовые, орехи, абрикосы, сливы, виноград, черный хлеб, семечки. Кроме того, при развитии данного осложнения необходимо отменить препараты калия и лекарственные средства, обладающие калий-сберегающим действием. Такие как аспаркам, панангин, верошпирон, препараты из групп ингибиторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов к ангиотензину 2. Терапия гиперкалиемии при АН включает в себя внутривенное введение 10% раствора кальция глюконата, 500 мл 20% раствора глюкозы с 10 единицами инсулина, гидрокарбоната натрия, петлевых диуретиков (фуросемида), применяют катионообменные смолы (калимейт). Обязателен контроль электрокардио-

граммы. При отсутствии эффекта от консервативной терапии и содержании калия в крови выше 7,0 ммоль/л показано лечение гемодиализом [9, 10, 20].

Для нивелирования побочных действий малобелковой диеты, назначают комплекс кетоаналогов незаменимых аминокислот из расчета 0,1–0,2 грамма на килограмм массы тела в сутки. Для снижения гиперфосфатемии используют фосфатбиндеры как кальцийсодержащие, так и некальциевые, которые связывают фосфаты в ЖКТ и выводят их с каловыми массами [7, 20, 21].

При развитии гиперпаратиреоза к лечению добавляют активные метаболиты витамина D3: кальцитриол, альфакальцидол, альфа D3-Тева [14, 32].

На ранних стадиях хронической почечной недостаточности назначают энтеросорбенты (полифепан, энтеросгель, активированный уголь), которые уменьшают азотемию [19–21].

Для коррекции артериальной гипертензии рекомендуется использовать антигипертензивные препараты, в первую очередь, из групп ингибиторов рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (и-АПФ), блокаторов рецепторов к ангиотензину 2, которые обладают нефропротективными свойствами [10, 14, 20, 27, 31–33]. Наибольшее предпочтение отдается в лечении пролонгированным препаратам, которые метаболизируются в печени, таким как фозиноприл, беназеприл, лозартан, валсартан, телмисартан. Дозы указанных гипотензивных препаратов необходимо корректировать в зависимости от скорости клубочковой фильтрации [1, 10, 21, 27].

Блокаторы кальциевых каналов следует применять в сочетании с и-АПФ. Обычно они назначаются в средних дозировках. Для монотерапии больше подходят препараты из группы недегидропиридиновых, верапамил или дилтиазем, характерной чертой которых является нефропротективное и антиангинальное действие. Кроме того, у больного АН с гипотензивной целью можно использовать салуретики, препараты центрального действия и бета-адреноблокаторы [10, 20, 21, 32]. Из диетических мероприятий при лечении АГ считается действенным ограничение потребления поваренной соли.

Для нормализации АД могут быть использованы салуретики, которые выводят натрий и уменьшают проявления гиперволемии. В начальной стадии хронической почечной недостаточности может быть использован верошпирон, который оказывает нефро- и кардиопротективные действия за счет того, что является антагонистом альдостерона. Эффективными являются тиазидоподобные и петлевые диуретики, которые

не вызывают развития гиперкалиемии, метаболизируются преимущественно печенью, поэтому являются более безопасными при хронической почечной недостаточности, особенно при скорости клубочковой фильтрации менее 50 мл/мин [10, 20, 21]. Из тиазидоподобных диуретиков наиболее широкое применение нашел индапамид, который, помимо мочегонного действия, вызывает еще и расширение сосудов, снижает их периферическое сопротивление. С развитием выраженной хронической почечной недостаточности становится наиболее оправданной комбинация индапамида с фуросемидом, в которой первый препарат потенцирует действие второго. Более выгодно периодическое (1–2 раза в неделю) назначение салуретиков на фоне постоянного приема указанных ниже групп антигипертензивных препаратов [10, 20, 21].

Верошпирон при умеренной хронической почечной недостаточности противопоказан в виду высокого риска гиперкалиемии.

В терапии артериальной гипертензии, развивающейся при АН, используют и препараты центрального действия, которые снижают АД за счет стимуляции адренорецепторов в ЦНС, что приводит к расширению периферических сосудов. Из представителей этой группы препаратов наибольшее применение при развитии хронической почечной недостаточности нашел моксонидин, обладающий кардиопротективным и антипротеинурическим действиями [10, 18–21, 33].

При наличии противопоказаний к использованию и-АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II используют бета-адреноблокаторы, особенно если у больных АН развилась ишемическая болезнь сердца, имеется нарушение сердечного ритма. Дозу бета-адреноблокаторов корректируют с учетом скорости клубочковой фильтрации и с учетом их особенностей метаболизма. Наиболее часто применяют такие, как карведилол, небиволол, бисопролол [10, 20, 21].

Важным принципом терапии АН является коррекция анемии, которая проводится в 2 этапа [10, 12, 22]. Первый этап заключается в достижении нижней границы целевого уровня гемоглобина крови (110 г/л). Второй этап — это поддержание гемоглобина на достигнутом уровне. Стартовым является применение препаратов эритропоэтина, который вводится подкожно из расчета 50–100 ЕД на килограмм массы тела 1 раз в неделю или в среднем 6000 единиц в неделю. Внутривенно препараты ЭПО вводят 3 раза в неделю. Следует стремиться к полной ранней коррекции анемии. Обычно доза препаратов эритропоэти-

на должна титроваться в соответствии с уровнем гемоглобина. Контроль уровня гемоглобина крови в начальной фазе лечения следует проводить каждые две недели, а при проведении поддерживающей терапии — 1 раз в месяц. На начальном этапе терапии следует поддерживать скорость повышения концентрации гемоглобина 1–2 г/дл в месяц. Изменение уровня гемоглобина менее чем на 1 г/дл или более чем на 2 г/дл указывает на необходимость поэтапной еженедельной коррекции дозы ЭПО на 25% в большую или меньшую сторону [9, 10, 12, 22].

Дефицит железа, развившийся на фоне терапии эпозитином, в консервативной стадии ХПН обычно корректируют назначением препаратов трехвалентного железа (мальтофер, венофер, ликфер). Наиболее оптимальным способом введения препаратов железа для пациентов с хронической болезнью почек является внутривенный, так как у больных с уреемией значительно снижена степень абсорбции железа в желудочно-кишечном тракте [12, 22]. У больных на ранних стадиях хронической болезни почек допустимо применение препаратов железа внутрь. При их низкой эффективности следует вводить внутривенное железо. Устраняя анемию, эпозитин обладает выраженным кардиопротективным эффектом, тормозит развитие миокардиодистрофии, оказывает нефропротективное действие за счет уменьшения почечной ишемии и нормализации сердечного выброса. При развитии терминальной хронической почечной недостаточности начинают заместительную почечную терапию гемодиализом либо перитонеальным диализом. Возможна трансплантация почки [20, 21, 32].

В лечении очень важна своевременная диагностика присоединившейся к АН мочевого инфекции, которая проводится с учетом данных бактериологического исследования мочи. Серьезным осложнением АН является развитие переходноклеточного рака лоханки почки [1, 2, 35].

Заключение

Прогноз заболевания зависит от того, на какой стадии оно диагностировано. Наиболее благоприятен прогноз при диагностике АН на стадии компенсации (бессимптомного течения), когда отмены НПВС достаточно для восстановления функции почек. Прогноз ухудшается с развитием хронической почечной недостаточности [3, 4, 20].

Профилактика заключается в жестком врачебном контроле за пациентом, принимающим НПВС, назначении указанных препаратов строго по показаниям, коротким курсом, невысокими дозами при постоянном клинико-лабораторном

контроле. Профилактика АН со стороны государства могла бы заключаться в разработке определенной политики, включающей запрет рекламы анальгетиков средствами массовой информации, безрецептурного отпуска указанных препаратов в аптеках, санитарно-просветительская работа с населением в отношении вреда самолечения.

Можно полагать, что врачебная осведомленность о возможном развитии АН при длительном назначении анальгетиков, знание о клинических проявлениях заболевания, тактики ведения пациентов с данной патологией позволит избежать развития указанного осложнения, а раннее выявление обеспечит высокую эффективность лечения.

Список литературы

1. Андросова С. О., Никулина Е. Н. Острый тубулоинтерстициальный нефрит у больной с анальгетической нефропатией. *Практикующий врач*. 1997; 1: 20–21.
2. Балкаров И. М., Лебедева М. В., Щербак А. В., Мухин Н. А. Клиника. Диагностика и лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита. *Клиническая фармакология и терапия*. 2000; 9(5): 81–85.
3. Батюшин М. М., Дмитриева О. В., Терентьев В. П. Роль анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов в развитии интерстициальных поражений почек. *Нефрология и диализ*. 2006; 3: 239–244.
4. Батюшин М. М., Повилайте П. Е. *Клиническая нефрология. Руководство*. Элиста: ЗАОр НПП «Джангар»; 2009. 656 с.
5. Батюшин М. М., Дмитриева О. В., Терентьев В. П., Давиденко К. С. Расчетные методы прогнозирования риска развития анальгетического интерстициального поражения почек. *Терапевтический архив*. 2008; 6: 62–65.
6. Батюшин М. М., Мационис А. Э., Повилайте П. Е., Дмитриева О. В., Терентьев В. П. Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами. *Нефрология и диализ*. 2009; 11(1): 44–48.
7. Демченко В. И., Коржов И. С. *Нефрология. Учебно-методическое пособие*. Омск: ОмГМА; 2008. 458 с.
8. Зборовский А. Б., Тюренков И. Н. *Осложнения фармакотерапии. Руководство для врачей*. М.: Медицина; 2003. 544 с.
9. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита*. Разработчик: Научное общество нефрологов России. Рабочая группа: Шилов Е. М., Батюшин М. М. 2015. 17 с.
10. *Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического тубулоинтерстициального нефрита*. Разработчик: Ассоциация нефрологов. Научное общество нефрологов России. 2015. 17 с.
11. Мухин Н. А., Моисеев В. С., Мартынов А. И. (редакторы). *Внутренние болезни*. В 2 т. Т. 1: *Внутренние болезни*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2004. 648 с.
12. *Диагностика и лечение анемии при хронической болезни почек*. Ассоциация нефрологов России. Российское Диализное Общество, Научное общество нефрологов России. Национальные рекомендации. 2014. 34 с.
13. *Нефрология: национальное руководство*. Мухин Н. А., редактор. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 720 с.
14. Николаев А. Ю., Лифшиц Н. Л., Ермоленко В. И. Опыт длительного применения малобелковой диеты при хронической почечной недостаточности. *Терапевтический архив*. 1994; 66(6): 45–57.
15. Шейман Д. А., редактор. *Патофизиология почки*. М.: «Издательство БИНОМ»; 2013. 206 с.
16. Батюшин М. М., Мартиросов В. Ю., редакторы. *Протоколы (стандарты) диагностики и лечения в нефрологии: методические указания*. Ростов-на-Дону: изд-во РостГМУ; 2004. 129 с.
17. Шрайер Р. В., редактор. *Руководство по нефрологии*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 560 с.
18. Тареева И. Е., Николаев А. Ю., Андросова С. О. *Лекарственные поражения почек*. В кн.: Тареева И. Е., редактор. *Нефрология*. М.: Медицина; 1995. 299–312.
19. Тареева И. Е. *Тубулоинтерстициальные нефропатии*. В кн.: Тареева И. Е., редактор. *Нефрология*. М.: Медицина; 1995. 101–110.
20. Шилов Е. М., Андросова С. Лекарственные поражения почек. *Врач*. 2002; 6: 47–49.
21. Шилов Е. М. *Нефрология. Руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007. 450 с.
22. Шило В. Ю., Хасабов Н. Н. Анемия при хронической болезни почек. *Лечащий врач*. 2008; 8: 23–30.
23. Akhund L., Quinet R. J., Ishaq S. Celecoxib-related papillary necrosis. *Arch. Intern. Med.* 2003; 163(1): 114–115.
24. Ayasreh F. N., Ars C. E., Lopes M. V., Arce T. Y., Ruiz D. P., Ballarín C. J., Torra B. R. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. *Nefrologia (English Version)*. 2013; 33: 587–592. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013.Apr.11960
25. Blatt A. E., Liebman S. E. Drug induced acute kidney injury. *Hosp. Med. Clin.* 2013; 2: 525–541.
26. Bomback A. S., Markowitz G. S. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or

- simply more detection? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2013; 28(1): 16–18.
27. Bouvy M. L., Heerdink E. R., Hoes A. W., Leufkens H. G. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf.* 2003; 26(13): 983–989. DOI: 10.2165/00002018-200326130-00006
28. Brater D. C. Anti-inflammatory agents and renal function *Semin. Arthritis Rheum.* 2002; 32 (Suppl 1): 33–42.
29. Clarkson M. R., Giblin L., O'Connell F. P., O'Kelly P., Walshe J. J., Conlon P., O'Meara Y., Dormon A., Campbell E., Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2778–2783.
30. Ekici A. B., Hackenbeck T., Morinière V., Pannes A., Buettner M., Uebe S., Janka R., Wiesener A., Hermann I., Grupp S., Hornberger M., Huber T. B., Isbel N., Mangos G., McGinn S., Soreth-Rieke D., Beck B. B., Uder M., Amann K., Antignac C., Reis A., Eckardt K. U., Wiesener M. S. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int.* 2014; 86(3): 589–599. DOI: 10.1038/ki.2014.72
31. Elseviers M. M., De Broe M. E. Tubulointerstitial kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28: 48–55.
32. Feinstein A. R., Heinemann L. A., Curhan G. C., Dellzell E., Deschepper P. J., Fox J. M., Graf H., Luft F. C., Michielsen P., Mihatsch M. J., Suissa S., Van Der Woude F., Willich S. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int.* 2000; 58(6): 2259–2264. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00410.x
33. Galesic K., Morovic-Vergles J., Jelakovic B. Nonsteroidal antirheumatics and the kidney. *Reumatizam.* 2005; 52(2): 61–66.
34. Gooch K., Culleton B. F., Manns B. J., Zhang J., Alfonso H., Tonelli M., Frank C., Klarenbach S., Hemmelgarn B. R. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am. J. Med.* 2007; 120(3): 280.e1–e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015
35. Lanas A., Benito P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquivias G., Perez-Aísa Á., Calvet X., García-Llorente J. F., Gobbo M., Gonzalez-Juanatey J. R. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol. Clin.* 2014; 10(2): 68–84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004
36. Leven C., Hudier L., Picard S., Longuet H., Lorcay N., Cam G., Boukerroucha Z., Dolley-Hitze T., Le Cacheux P., Halimi J. M., Cornec Le Gall E., Hanrotel-Saliou C., Arreule A., Massad M., Duveau A., Couvrat-Desvergnès G., Renaudineau E. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med.* 2014; 43(11): 369–376. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.03.032
37. Nanayakkara S., Senevirathna S. T., Abeysekera T., et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J. Occup. Health.* 2014; 56(1): 28–38.
38. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C. Y., Hedge-man E., Robinson B., Saran R., Geiss L., Burrows N. R., Eberhardt M., Powe N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann. Fam. Med.* 2011; 9(5): 423–430. DOI: 10.1370/afm.1302

References

1. Androsova S. O., Nikulina E. N. Ostryi tubulointerstitsial'nyi nefrit u bol'noi s anal'geticheskoi nefropatiei. *Praktikuyushchii Vrach.* 1997; 1: 20–21 (In Russ.).
2. Balkarov I. M., Lebedeva M. V., Shcherbak A. V., Mukhin N. A. Klinika. Diagnostika i lechenie khronicheskogo tubulointerstitsial'nogo nefrita. *Klinicheskaya Farmakologiya i Terapiya.* 2000; 9(5): 81–85 (In Russ.).
3. Batyushin M. M., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P. Rol' anal'getikov i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov v razvitií interstitsial'nykh porazhenii pochec. *Nefrologiya i Dializ.* 2006; 3: 239–244 (In Russ.).
4. Batyushin M. M., Povilaite P. E. *Klinicheskaya nefrologiya. Rukovodstvo.* Elista: ZAO R NPP «Dzhangar»; 2009. 656 p. (In Russ.).
5. Batyushin M. M., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P., Davidenko K. S. Raschetnye metody prognosirovaniya riska razvitiya analgeticheskogo interstitsial'nogo porazhenia pochec. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2008; 6: 62–65 (In Russ.).
6. Batyushin M. M., Matsionis A. E., Povilaitite P. E., Dmitrieva O. V., Terent'ev V. P. A clinical-morphological analysis of the medicinal kidney lesions during therapy with non-steroid anti-inflammatory drugs. *Nefrologiya i Dializ.* 2009; 11(1): 44–48 (In Russ., English abstract).
7. Demchenko V. I., Korzhov I. S. *Nefrologiya. Uchebno-metodicheskoe posobie.* Omsk: OmGMA; 2008. 458 p. (In Russ.).
8. Zborovskii A. B., Tyurenkov I. N. *Oslozheniya farmakoterapii. Rukovodstvo dlya vrachei.* Moscow: Meditsina; 2003. 544 p. (In Russ.).
9. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu ostrogo tubulointerstitsial'nogo nefrita.* Developer: Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Working group: Shilov E. M., Batyushin M. M. 2015. 17 p. (In Russ.).

10. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu khronicheskogo tubulointerstitsial'nogo nefrita*. Developer: Associacia nefrologov. Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. 2015. 17 p. (In Russ.).
11. Mukhin N.A., Moiseev V.S., Martynov A.I. (editors). *Vnutrennie bolezni*. In 2 vol. V. 1: *Vnutrennie bolezni*. Moscow: GEOTAR-Media; 2004. 648 p. (In Russ.).
12. *Diagnostika i lechenie anemii pri khronicheskoi bolezni pochek*. Assotsiatsiya nefrologov Rossii. Rossiiskoe Dializnoe Obshchestvo, Nauchnoe obshchestvo nefrologov Rossii. Natsional'nye rekomendatsii. 2014. 34 p. (In Russ.).
13. Mukhin N.A., editor. *Nefrologiya: natsional'noe rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 720 p. (In Russ.).
14. Nikolaev A.Yu., Lifshits N.L., Ermolenko V.I. Opyt diltel'nogo primeneniya malobelkovoi diety pri khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti. *Terapevticheskii Arkhiv*. 1994; 66(6): 45–57 (In Russ.).
15. Sheiman D.A., editor. *Patofiziologiya pochki*. Moscow: «Izdatel'stvo BINOM»; 2013. 206 p. (In Russ.).
16. Batyushin M.M., Martirosov V.Yu., editors. *Protokoly (standarty) diagnostiki i lecheniya v nefrologii: metodicheskie ukazaniya*. Rostov-na-Donu: izd-vo RostG-MU; 2004. 129 p. (In Russ.).
17. Shraier R.V., editor. *Rukovodstvo po nefrologii*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 560 p. (In Russ.).
18. Tareeva I.E., Nikolaev A.Yu., Androsova S.O. *Lekarstvennye Terapevticheskii Arkhiv porazheniya pochek*. In: Tareeva I.E., editor. *Nefrologiya*. M.: Meditsina; 1995. 299–312 (In Russ.).
19. Tareeva I.E. *Tubulointerstitsial'nye nefropatii*. In: Tareeva I.E., editor. *Nefrologiya*. M.: Meditsina; 1995. 101–110 (In Russ.).
20. Shilov E.M., Androsova S. *Lekarstvennye porazheniya pochek*. *Vrach*. 2002; 6: 47–49 (In Russ.).
21. Shilov E.M. *Nefrologiya. Rukovodstvo*. Moscow: GEOTAR-Media; 2007. 450 p. (In Russ.).
22. Shilo V.U., Hasabov N.N. Anemia pri khronicheskoy bolezni pochek. *Lechashy Vrach*. 2008; 8: 23–30.
23. Akhund L., Quinet R.J., Ishaq S. Celecoxib-related papillary necrosis. *Arch. Intern. Med*. 2003; 163(1): 114–115.
24. Ayasreh F.N., Ars C.E., Lopes M.V., Arce T.Y., Ruiz D.P., Ballarín C.J., Torra B.R. Familial chronic interstitial nephropathy with hyperuricaemia caused by the UMOD gene. *Nefrologia (English Version)*. 2013; 33: 587–592. DOI: 10.3265/Nefrologia.pre2013. Apr.11960
25. Blatt A.E., Liebman S.E. Drug induced acute kidney injury. *Hosp. Med. Clin*. 2013; 2: 525–541.
26. Bomback A.S., Markowitz G.S. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2013; 28(1): 16–18.
27. Bouvy M.L., Heerdink E.R., Hoes A.W., Leufkens H.G. Effects of NSAIDs on the incidence of hospitalisations for renal dysfunction in users of ACE inhibitors. *Drug Saf*. 2003; 26(13): 983–989. DOI: 10.2165/00002018-200326130-00006
28. Brater D.C. Anti-inflammatory agents and renal function *Semin. Arthritis Rheum*. 2002; 32 (Suppl 1): 33–42.
29. Clarkson M.R., Giblin L., O'Connell F.P., O'Kelly P., Walshe J.J., Conlon P., O'Meara Y., Dormon A., Campbell E., Donohoe J. Acute interstitial nephritis: clinical features and response to corticosteroid therapy. *Nephrol. Dial. Transplant*. 2004; 19(11): 2778–2783.
30. Ekici A.B., Hackenbeck T., Morinière V., Pannes A., Buettner M., Uebe S., Janka R., Wiesener A., Hermann I., Grupp S., Hornberger M., Huber T.B., Isbel N., Mangos G., McGinn S., Soreth-Rieke D., Beck B.B., Uder M., Amann K., Antignac C., Reis A., Eckardt K.U., Wiesener M.S. Renal fibrosis is the common feature of autosomal dominant tubulointerstitial kidney diseases caused by mutations in mucin 1 or uromodulin. *Kidney Int*. 2014; 86(3): 589–599. DOI: 10.1038/ki.2014.72
31. Elseviers M.M., De Broe M.E. Tubulointerstitial kidney diseases. *Am. J. Kidney Dis*. 1996; 28: 48–55.
32. Feinstein A.R., Heinemann L.A., Curhan G.C., Dellzell E., Deschepper P.J., Fox J.M., Graf H., Luft F.C., Michielsen P., Mihatsch M.J., Suissa S., Van Der Woude F., Willich S. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: a review. Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy. *Kidney Int*. 2000; 58(6): 2259–2264. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2000.00410.x
33. Galesic K., Morovic-Vergles J., Jelakovic B. Nonsteroidal antirheumatics and the kidney. *Reumatizam*. 2005; 52(2): 61–66.
34. Gooch K., Culleton B.F., Manns B.J., Zhang J., Alfonso H., Tonelli M., Frank C., Klarenbach S., Hemmelgarn B.R. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am. J. Med*. 2007; 120(3): 280.e1–e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015
35. Lanas A., Benito P., Alonso J., Hernández-Cruz B., Barón-Esquivias G., Perez-Aisa Á., Calvet X., García-Llorente J.F., Gobbo M., Gonzalez-Juanatey J.R. Safe prescription recommendations for non steroidal anti-inflammatory drugs: consensus document elaborated by nominated experts of three scientific associations (SER-SEC-AEG). *Reumatol. Clin*. 2014; 10(2): 68–84. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.10.004
36. Leven C., Hudier L., Picard S., Longuet H., Lorcay N., Cam G., Boukerroucha Z., Dolley-Hitze T., Le Cacheux P., Halimi J.M., Cornec Le Gall E., Hanrotel-Saliou C., Arreule A., Massad M., Duveau A., Couvrat-Desvergnés G., Renaudineau E. Prospective study of drug-induced interstitial nephritis in eleven French nephrology units. *Presse Med*. 2014; 43(11): 369–376. DOI: 10.1016/j.lpm.2014.03.032

37. Nanayakkara S., Senevirathna S. T., Abeysekera T., et al. An integrative study of the genetic, social and environmental determinants of chronic kidney disease characterized by tubulointerstitial damages in the North Central Region of Sri Lanka. *J. Occup. Health.* 2014; 56(1): 28–38.
38. Plantinga L., Grubbs V., Sarkar U., Hsu C. Y., Hedgeman E., Robinson B., Saran R., Geiss L., Burrows N. R., Eberhardt M., Powe N. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use among persons with chronic kidney disease in the United States. *Ann. Fam. Med.* 2011; 9(5): 423–430. DOI: 10.1370/afm.1302

Сведения об авторе / Information about the author

Ольга Борисовна Поселюгина — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии и профессиональных болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Тверской государственной медицинской академии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Контактная информация: e-mail: poseubina@mail.ru, тел.: + 7 (910) 539-20-42;

ул. 1-я Суворова, д. 11, кв. 87, г. Тверь, 170002, Россия.

Olga B. Poselugina — Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Department of Hospital Therapy and Occupational Diseases, Tver State Medical University, Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

Contact information: e-mail: poseubina@mail.ru, tel: + 7 (910) 539-20-42;

1 Suvorova str., 11-87, Tver, 170002, Russia.