

УДК616.61-036.11-02:615.065

Е.Ю. Лозинский, И.И. Шмыкова, Л.М. Лозинская,
Е.В. Елисеева

ЛЕКАРСТВЕННАЯ НЕФРОПАТИЯ

Владивостокский государственный медицинский университет

Ключевые слова: токсическое действие лекарственных средств, анальгетическая нефропатия, острая почечная недостаточность.

В последние годы значительно участилось количество лекарственных поражений почек в практике врачей всех специальностей. Причина — непрерывное расширение арсенала лекарственных средств. В некоторых европейских странах осложнения лекарственной терапии возникают у 30% больных, находящихся в стационаре. Из них у 25% эти осложнения являются причиной летальных исходов [2—5].

Ренальные лекарственные поражения возникают гораздо реже, чем поражения печени или костного мозга. Однако исследования последних лет, проведенные большой группой ученых, показали, что 30% случаев неолигурической острой почечной недостаточности (ОПН) связаны с приемом лекарственных средств [8]. Уязвимость почек для токсического воздействия лекарств объясняется четырьмя основными факторами:

- 1) высокая интенсивность почечного кровотока (25% сердечного выброса по сравнению с другими органами);
- 2) наличие в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона многочисленных ферментных систем, обеспечивающих большую скорость метаболических и транспортных процессов;
- 3) выведение большинства лекарств из организма посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции;
- 4) нефротоксичность многих лекарственных препаратов, усугубляющаяся снижением функций почек по каким-либо причинам.

Кроме токсического действия важнейшим механизмом лекарственных нефропатий является аллергия, в рамках которой запускается иммунное воспаление гломерул, поражаются сосуды, интерстиций, страдают почечная гемодинамика и эндокринная функция почек.

МЕХАНИЗМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ

При приеме терапевтических доз лекарств причиной развития ОПН является прямое токсическое действие медикамента на эпителий проксимального канальца с развитием канальцевого некроза. Реже отмечается гиперчувствительность с возникновением острого интерстициального нефрита, в патогенезе которого играют определенную роль клеточные им-

мунные механизмы. Острые лекарственные поражения почек включают:

- 1) сосочковые некрозы (при длительном приеме анальгетических средств);
- 2) внутрипочечную блокаду кристаллами сульфаниламидов или уратов (при цитостатической или лучевой терапии опухолей);
- 3) нарушение центральной гемодинамики вследствие гиповолемии (при лечении диуретиками, гипотензивными препаратами);
- 4) нарушения местной внутрипочечной гемодинамики.

Возникновение лекарственных нефропатий не означает, что многие лекарства являются безусловно повреждающими агентами. Для развития заболевания под действием того или иного препарата необходимы определенные предпосылки: биологические, биохимические, биофизические, морфологические, генетические и др. Концентрация многих лекарств в почках и моче выше, чем в крови. Лекарства и их метаболиты чаще всего выводятся посредством клубочковой фильтрации и реже — канальцевой секреции при участии ферментных систем переноса, механизмы которых изучены недостаточно. При этом наиболее высокая концентрация лекарства обнаруживается в почечной лимфе, состоящей из плазмы крови и первичной реабсорбированной мочи. Скорость экскреции лекарств и их метаболитов зависит от клубочковой фильтрации, концентрации вещества в крови и pH мочи.

При изменениях этих параметров концентрация лекарственных веществ возрастает, что может быть неблагоприятным для почек и всего организма. В почках происходит биотрансформация многих лекарств с помощью реакций окисления, восстановления, гидролиза и связывания. Метаболиты медикаментов часто имеют большую активность, чем сами лекарства, и их действие иногда бывает непредсказуемым.

Среди лекарств, приводящих к развитию хронического тубулоинтерстициального нефрита, одно из первых мест занимают нестероидные противовоспалительные препараты. Для возникновения тубулоинтерстициального нефрита имеет значение не столько доза препарата, сколько длительность приема и чувствительность к нему. Я.Н. Залькалис и Н.Н. Журавлева [6], проводившие скрининговое обследование, выявили патологический мочевого синдром у 1262 человек. 20,08% из них принимали нестероидные препараты и анальгетики. Мочевого синдром при хронических медикаментозных поражениях почек характеризовался снижением относительной плотности мочи, протеинурией, лейкоцитурией и эритроцитурией. Среди лиц, принимавших эти средства, наиболее частым (19,6%) оказалось снижение относительной плотности мочи. 71,34% больных с выявленной протеинурией систематически принимали анальгетики.

Анальгетическая нефропатия характеризуется как хроническое заболевание, морфологической основой

которого являются хронический интерстициальный нефрит, сосочковые некрозы, атрофия коркового вещества и капиллярный склероз. Иногда отчетливо видно коричневое окрашивание почечной паренхимы и слизистой оболочки мочевыводящих путей. Такая морфологическая картина обычно наблюдается при приеме комбинаций анальгетиков: «фенацетин + парацетамол + салицилаты + пиразолоновые препараты» и «кофеин + кодеин или кофеин + барбитураты». Через 12 лет после описания анальгетической нефропатии Халтенгрен в 1965 г. описал повышенную заболеваемость опухолями мочевыводящих путей у лиц, систематически принимающих анальгетики. А еще через 9 лет был описан так называемый «анальгетический синдром», включающий 9 составляющих:

- 1) *анальгетическая нефропатия,*
- 2) *желудочные язвы,*
- 3) *психиатрические расстройства,*
- 4) *сердечно-сосудистые осложнения,*
- 5) *гематологические расстройства,*
- 6) *обесцвечивание кожи,*
- 7) *преждевременное старение,*
- 8) *опухоли мочевыделительной системы,*
- 9) *преобладание патологии у женщин.*

Почечные колики, вызванные некротическими изменениями, могут быть первыми проявлениями анальгетической нефропатии, однако чаще некроз сосочков протекает бессимптомно или с картиной пиелонефрита. Диагноз устанавливается только с помощью ретроградной пиелографии. Обструкция мочеточников некротическими массами в сочетании с инфицированием может вызвать клинику пионефроза и острой почечной недостаточности. В более легких случаях может выявляться гематурия, невыраженная абактериальная пиурия и протеинурия, редко превышающая 1 г в сутки в сочетании с небольшими повышениями креатинина и мочевины в плазме. Реже встречается макрогематурия, вследствие разрыва кальцифицированной чашечно-лоханочной системы или свежего острого некроза.

Гораздо чаще как первое проявление опухоли уротелия встречается гематурия. Ранними симптомами болезни считаются полиурия и никтурия как следствие деструкции сосочкового слоя. Особенностью анальгетической нефропатии считается ацидоз и почечный канальцевый ацидоз.

Артериальная гипертензия встречается у большинства больных анальгетической нефропатией (до 80%), но протекает обычно мягко, не достигая таких цифр, как при гломерулопатиях [1]. Высокая гипертензия наблюдается реже и объясняется сочетанием нефропатии с атеросклерозом почечных артерий или нефроангиосклерозом. Течение анальгетической нефропатии бывает часто доброкачественным, если больные прекращают принимать анальгетики, функция почек улучшается. Как и при других нефропатиях, прогноз значительно выигрывает от отсутствия артериальной гипертензии. Термины «злокачествен-

ный» и «необратимый» не характеризуют течение анальгетической нефропатии. В Швейцарии большинство больных с анальгетической нефропатией, подвергнутых трансплантации почки, пережили 60-летний возраст.

Концепция лекарственной нефропатии сформулирована Б.И. Шулутко. В основе патологического процесса лежит значительная сенсibilизация организма к различным лекарственным веществам, развивающаяся на фоне врожденных или приобретенных нарушений гемодинамики почек. Сенсibilизация проявляется повышенной выработкой иммуноглобулинов, что приводит к образованию комплексов лекарств с белком и активирует выброс медиаторов анафилаксии. Далее вовлекаются простогландины, что ведет к отеку и повреждению интерстиция и формированию интерстициального нефрита.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ

И.Е. Тареева [5] выделила следующие формы лекарственных поражений почек:

1. **Острый канальцевый некроз.** Проявляется клинической картиной острой почечной недостаточности, развивается на фоне лечения канамицином, гентамицином, тобрамицином, цефалоспоридами, ампициллином, хинином;
2. **Острый ишемический некроз коры с клиникой ОПН.** Развивается в составе анафилактического шока, чаще во время прививок без учета противопоказаний;
3. **Острый интерстициальный нефрит.** Осложняет курс лечения пенициллином, рифампицином, сульфаниламидами;
4. **Хронический интерстициальный нефрит.** Возникает на фоне длительного приема анальгетиков — анальгетическая нефропатия. Встречается чаще у женщин старше 40 лет, страдающих мигренями или люмбалгиями. Морфологически патогномичным признаком считается обнаружение коричневой пигментации почечных сосочков и слизистой оболочки мочевыводящих путей. Отмечается увеличение объема интерстициальной соединительной ткани в мозговом веществе, атрофия канальцевого эпителия, некроз сосочков. Клинически нефропатия может протекать бессимптомно, или обнаруживаются гипостенурия, полиурия, анемия. В 50% случаев нефропатия выявляется на стадии хронической почечной недостаточности;
5. **Острый нефрит в рамках лекарственной болезни.** Проявляется на фоне лечения препаратами золота, купренилом, противосудорожными средствами. Морфологически под маской острого гломеруло-нефрита выявляется мембранозный гломеруло-нефрит;
6. **Хронический гломерулонефрит как исход «острого нефрита».** Развивается в виде нефротической формы при лечении солями ртути, гидралазином, новокаином

и другими медикаментами. Возможно течение болезни в виде изолированного мочевого синдрома;

7. *Электролитно-гемодинамические расстройства.* Возникают на фоне лечения индометацином и другими нестероидными противовоспалительными препаратами, ингибирующими простагландины в мозговом веществе и снижающими внутривисцеральную гемодинамику. Изменения гемодинамики развиваются при приеме мочегонных, гипотензивных средств, ганглиоблокаторов, периферических вазодилататоров.

ФЕРМЕНТЫ И МЕТАБОЛИЗМ

В 70-е годы XX века было начато изучение индукции и ингибиции ферментов почек. Установлено, что почка, обладающая активными ферментными системами, способна, подобно печени, активировать метаболизм лекарств и других химических веществ, причем иногда во вред себе.

Больше всего работ в этом направлении посвящено облюбованному английскими самоубийцами ацетоминифену — препарату, известному у нас как парацетамол. Этот препарат по своей структуре и эффекту близок к фенацетину.

Экспериментальные исследования показали, что прием нелетальной дозы ацетоминифена однократно вызывает острый некроз проксимальных извитых канальцев нефрона во внутреннем слое коркового вещества в условиях высокой концентрации в почках цитохрома Р-450. Последний является конечной оксигеназой, регулирующей окисление в почках большинства лекарственных препаратов. Считается, что причиной поражения почек является образование и воздействие метаболита ацетоминифена. Эта гипотеза получила экспериментальное подтверждение. Дело в том, что в нормальных условиях в почке образуется глутатион, защищающий почку от некроза. Лишь при истощении запасов глутатиона в клетках проксимальных канальцев реализуется токсическое действие метаболита ацетоминифена.

Иной характер имеют поражения почек при злоупотреблении анальгетическими смесями, в состав которых входят салицилаты, парацетамол и фенацетин. В этих случаях возникает папиллярный некроз и интерстициальный фиброз как в корковом, так и в мозговом слоях почек. При этом салицилаты и парацетамол имеют свойство накапливаться в мозговом веществе, что не выявлено в отношении фенацетина. Терапевтические дозы салицилатов снижают клубочковую фильтрацию некоторых веществ (3-ацетил-Р-глюкозомидазы) посредством угнетения простагландинов. Вследствие токсического воздействия на эпителий проксимальных канальцев угнетаются и канальцевые функции. В эксперименте введение хлорида кобальта — ингибитора митохондриальных ферментов — уменьшает степень повреждения эпителия.

Морфологические процессы в почках у лиц, систематически принимающих фенацетин, представлены картиной хронического пиелонефрита с явлениями папиллярного некроза. Анализ случаев фенацетиновой нефропатии часто делает сомнительной причастность фенацетина у части больных. Тем не менее клинко-эпидемиологические исследования устанавливают клинически очевидные поражения почек у 70% пациентов, лечившихся фенацетином. Замечена четкая зависимость тяжести ренальных поражений от длительности приема и суммарной дозы фенацетина. По современным взглядам, при токсическом воздействии препарата первично развивается папиллярный некроз с последующей кортикальной атрофией и склерозом. Позднее возможно присоединение хронического пиелонефрита. Развитие кортикального склероза связывается с образованием в сосочковой зоне метаболита парааминофенола.

Аллергия обсуждается как один из механизмов фенацетинового поражения. В этой связи учащение возникновения пиелонефрита расценивается как наложение инфекционной патологии на аллергическую реакцию в почках. Кроме того, воздействие метаболитов фенацетина и 2-гидроксифенацетина сульфата якобы обуславливает учащение развития опухолей лоханки. Во всяком случае, не подлежит сомнению, что длительный прием анальгетиков, особенно фенацетина, в больших дозах способствует повышению восприимчивости почки к инфекции, в том числе и к туберкулезу.

Сравнивая различные группы лекарственных препаратов, мы видим, что наиболее часто нефропатии осложняют лечение антибиотиками: аминогликозидами, рифампицином, полусинтетическими пенициллинами. Из группы аминогликозидов наибольшей нефротоксичностью обладает неомицин, а самым «мягким» препаратом этой группы является стрептомицин. Мишенью токсического действия этих препаратов являются клетки проксимальных канальцев. Лечение препаратами данной группы лучше проводить в виде монотерапии при постоянном мониторинге функций почек.

На втором месте по частоте развития лекарственной нефропатии стоят нестероидные противовоспалительные средства. По наблюдениям О.А. Андросовой, у 20% больных, леченных индометацином, отмечено снижение клубочковой фильтрации и умеренное повышение уровня креатинина и калия в крови. Снижение клубочковой фильтрации возникло через 1-2 суток после начала приема индометацина.

При иммуногистохимическом исследовании нестероидные противовоспалительные препараты обнаруживаются в составе иммунных комплексов на базальной мембране. Интересно, что снижение функций почек больше выражено, если лечение индометацином проводится на фоне гипертензии или стеноза почечной артерии.

На третьем месте по частоте осложнений стоят рентгеноконтрастные средства. Чаще поражение почек возникает на неблагоприятном фоне. Развитие острой почечной недостаточности при введении рентгеноконтрастного вещества характерно для страдающих миеломной болезнью.

Четвертое место по частоте развития лекарственной нефропатии принадлежит диуретикам, пятое — солям лития.

ОСТРЫЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Острый интерстициальный нефрит — острое иммунное абактериальное неструктивное воспаление, поражающее исходно интерстициальную ткань и каналы. Возможно вовлечение клубочков и сосудов. У большинства больных с острой почечной недостаточностью (76%) в ее основе лежит острый интерстициальный нефрит. Доказана иммунная природа острого интерстициального нефрита, так как выявлены иммунные комплексы, расположенные в интерстиции почки и вдоль базальных мембран канальцев. Описываются два источника алергизации при лечении пенициллином: примеси в препарате при его полусинтетическом изготовлении и химическое изменение белков организма при воздействии на них пенициллина, в результате чего образуется гаптен диметоксифенилпенициллоид.

Б. И. Шулуто предложил следующую схему патогенеза острого интерстициального нефрита: воспалительный отек межтубулярной ткани — рефлекторный спазм сосудов — ишемия почки. Клубочки в начальном периоде интактны. При дальнейшем нарастании отека усиливается сдавление сосудов, что ведет к снижению почечного кровотока, росту сопротивления постгломерулярных сосудов и снижению клубочковой фильтрации. Эти процессы обуславливают ишемию сосочковой зоны, папиллярный некроз, гематурию. Отек интерстиция приводит к полиурии, нарушению электролитного обмена, канальцевому ацидозу и т.д.

Часто острый интерстициальный нефрит возникает на фоне ангина и острых респираторных вирусных инфекций. На 2—3-й день после введения пенициллина, сульфаниламидов или других лекарственных препаратов у больных возникают боль в пояснице и голове, тошнота, адинамия. Отеков, как правило, не отмечается. Рано нарушается азотовыделительная функция. Однако уремия вариабельна и обратима. Острая почечная недостаточность исчезает через 2—3 недели. На фоне азотемии вначале отмечается полиурия, в тяжелых случаях — олигурия, но характерно, что при этом имеет место низкий удельный вес мочи, который выявляется еще до азотемии и держится в течение нескольких месяцев до исчезновения отека интерстиция, восстановления нормальной концентрации осмотических веществ в мозговом веществе почки. Вообще, олигурия или анурия — частые симптомы в начальном периоде болезни — могут и от-

сутствовать при так называемой «неолигурической» почечной недостаточности», особенно в случаях применения нефротоксических антибиотиков. При этом у больных просто начинает возрастать концентрация креатинина в крови или развивается полиурическая форма острой почечной недостаточности. Изменения в мочевом осадке неспецифичны. Возможны лейкоцитурия и микро- или макрогематурия. Протеинурия обычно минимальная. Приведем несколько клинических примеров.

Пример 1. Больная Б., 44 лет, находилась на лечении в ревматологическом отделении ГКБ № 2 Владивостока в течение полутора месяцев по поводу реактивного артрита. Пациентке была назначена терапия индометацином, затем — хлотазолом в терапевтических дозах. В отделении при рентгенографии было выявлено затемнение в верхней доле правого легкого. Неоднократно консультировавший больную фтизиатр исключил диагноз туберкулеза, предполагавшийся ревматологами. Больная была выписана с достоверными признаками улучшения в течении реактивного артрита. Через два месяца после выписки у нее появились признаки нетяжелого обострения хронического правостороннего пиелонефрита, которым больная, по ее словам, страдала уже 15 лет: возникли неприятные ощущения в пояснице справа, появилась субфебрильная температура, умеренно выраженные дизурические симптомы. Больная самостоятельно лечилась фурадоном примерно в течение двух недель. На фоне обострения пиелонефрита вновь усилились боли в левом лучезапястном суставе и в мелких суставах обеих стоп, в связи с чем она вновь начала принимать хлотазол, памятуя о его хорошем эффекте в ревматологическом отделении.

Появившиеся одышка, общая слабость и умеренная боль в правой половине грудной клетки заставили все-таки больную обратиться к участковому врачу, и тогда на рентгенограмме была обнаружена каверна диаметром в 1 см в верхушке правого легкого. Больная была сразу же госпитализирована в противотуберкулезный диспансер, где ей было назначено лечение двумя противотуберкулезными препаратами в терапевтических дозах. При этом она продолжала принимать хлотазол, не сообщив об этом фтизиатрам. На третий день после госпитализации у пациентки появились отеки, гидроторакс, гидроперикард, гидроперитонеум (суточный диурез 150 мл). Креатинин крови составил 0,6 ммоль/л, мочевины — 32 ммоль/л. Сонография почек не проводилась. В нескольких общих анализах мочи удельный вес 1008—1010, единичные эритроциты в поле зрения, лейкоциты — до 15 в поле зрения, протеинурия — 0,2 г/л. После консультации с ревматологами мы расценили эту внезапно развившуюся острую почечную недостаточность как острый интерстициальный нефрит, возникший на фоне хронического пиелонефрита и приема трех потенциально нефротоксических препаратов как минимум.

Больной назначено лечение преднизолоном 40 мг/сут. внутрь, после чего ее состояние стало быстро улучшаться: увеличился диурез, постепенно уменьшились отеки, начали снижаться уровни креатинина и мочевины в крови. Через три недели после наметившегося улучшения мы вновь были приглашены на консультацию и снова констатировали у больной классическую олигоанурическую стадию острой почечной недостаточности тяжелой степени. После купирования острой почечной недостаточности лечащий врач начал постепенно, как мы и рекомендовали, снижать дозу преднизолона. На дозе 25 мг в сутки преднизолон был заменен одной таблеткой дексаметазона (неправильный переход от одного кортикостероида

к другому!), и у больной развился синдром отмены. Пришлось вернуться к дозе преднизолон — 40 мг/сут. В дальнейшем лечение дало положительный результат, явления острого интерстициального нефрита были купированы полностью. Через два с половиной месяца преднизолон был отменен.

Приведенный случай иллюстрирует лекарственную нефропатию в виде острого интерстициального нефрита с явлениями острой почечной недостаточности, развившейся на фоне приема хлортазола и двух противотуберкулезных препаратов.

Пример 2. В отделение гемодиализа поступил больной П. 29 лет, с клиникой почечной недостаточности. При расспросе выяснилось, что в течение пяти месяцев он ежедневно принимал 3–4 таблетки метамизола (анальгина) для купирования зубной боли. К стоматологу не обращался. За последние 2 суток в связи с усилением боли каждый час принимал таблетки анальгина или седальгина. При поступлении беспокоили общая слабость, головная боль. Общее состояние угнетенное. Кожные покровы землисто-бледного цвета. Артериальное давление — 180/110 мм рт. ст. Суточный диурез — 1800 мл, клубочковая фильтрация — 8 мл/мин., реабсорбция — 65%, анемия, коричневое окрашивание языка. Диагностирована анальгетическая нефропатия, хронический интерстициальный нефрит. Хроническая почечная недостаточность, терминальная стадия, уремия, анемия, артериальная гипертензия, полиурия.

Пример 3. Больной Д., 30 лет поступил в отделение искусственной почки с клиникой острой почечной недостаточности. При расспросе выяснилось, что он принимал кеторолак в суточной дозе 120 мг в течение 8 дней подряд, вначале — в связи с зубной болью, позднее — в связи с обострившимся радикулитом. Состояние больного средней тяжести. Лицо одутловатое. Отеки на туловище и нижних конечностях. Креатинин крови — 0,2 ммоль/л, азот мочевины — 26,8 ммоль/л. Как известно, прием кеторолака с целью обезболивания рекомендуется продолжать не более 2 дней подряд в суточной дозе не более 90 мг. Установлен диагноз: «Острый интерстициальный нефрит лекарственного генеза. Острая почечная недостаточность, стадия олигоанурии».

ДРУГИЕ ФОРМЫ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ

Острый канальцевый некроз, ишемический некроз, острый интерстициальный нефрит — все эти нефропатии проявляются острой почечной недостаточностью с теми или иными вариациями в клинической картине. Острые лекарственные нефропатии с развитием синдрома острой почечной недостаточности могут возникать и при лечении препаратами других групп. Например, острый канальцевый некроз может развиваться на фоне лечения циклоспорином А. Лечение ингибиторами АПФ может вызвать снижение клубочковой фильтрации вплоть до почечной недостаточности. Факторами риска развития острой почечной недостаточности являются двусторонний стеноз почечной артерии, хроническая сердечная недостаточность, нефроангиосклероз, поликистозная болезнь. Если нефротоксичность аминогликозидов, рентгеноконтрастных веществ, амфотерицина В общеизвестны, то развитие острой почечной недоста-

точности на фоне лечения аллопуринолом, тиазидами, ранитидином, ацикловиром встречается реже.

Кроме того, клинической картиной острой почечной недостаточности могут проявляться и некоторые другие осложнения: гемоглобинурийный нефроз, гепаторенальный и гемолитически-уремический синдромы.

Гемоглобинурийный нефроз — острый гемолиз с явлениями острой почечной недостаточности. Развивается на фоне лечения сульфаниламидами, анальгетиками, резохинном, аминазином, ПАСК, левомецетином, фурадонинном. Неблагоприятным фоном служит врожденная недостаточность эритроцитарного фермента глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы.

Пример 4. В инфекционное отделение поступил молодой мужчина 29 лет, приехавший во Владивосток неделю назад. За два дня до госпитализации у него поднялась температура до 38,2°C и появились симптомы ОРВИ. В поликлинике ему назначили лечение сульфадиметоксинном, аспирином и анальгином. Из расспросов выяснилось, что родной брат заболевшего в течение нескольких лет «болеет желтухой». При обследовании у больного выявлена иктеричность кожи. Печень нормальных размеров. Перкуторно размер селезенки 11х6 см. Реакция на билирубин в крови непрямая. Общий билирубин — 42 ммоль/л, в моче билирубин отсутствовал. Общий анализ крови: Hb — 111 г/л, эритроциты — $3,8 \times 10^{12}$, лейкоцитарная формула без патологии, СОЭ — 12 мм/час. Креатинин крови оказался 0,12 ммоль/л, мочевины — 15,8 ммоль/л. Нефрологом диагностирована «гемолитическая почка». Рекомендовано отменить все лекарственные препараты, назначить преднизолон (30 мг/сут.) с дальнейшим постепенным снижением дозы до полной отмены.

В данном случае гемоглобинурийный нефроз развился после назначения трех препаратов. У брата больного, по-видимому, имела врожденная гемолитическая анемия, хотя проверить это предположение возможности не было, так как он живет в одном из населенных пунктов Средней Азии.

Гепаторенальный синдром — острая почечная недостаточность — развивается у больных хроническим гепатитом или циррозом печени на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, салуретиками. Проявляется олигурией, гипотонией, гипернатриемией. Нарастание креатининемии сопровождается печеночно-клеточной недостаточностью.

Гемолитически-уремический синдром — полисиндромное состояние, включающее синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, гемолитическую анемию, геморрагический синдром и острую почечную недостаточность. Встречается редко, по литературным данным чаще в Южной Америке, в основном у детей. В последние десятилетия описаны случаи развития заболевания и у взрослых, причем оно развивается преимущественно летом, во время приема пероральных контрацептивных препаратов или при лечении цитостатиками (5-фторурацил). Легкая желтуха, пурпура, олигоанурия развиваются внезапно. Острая почечная недостаточность сопровождается высокой артериальной

гипертензией. У большинства пациентов выражены кровоточивость, мелена. В крови выявляются тромбоцитопения, снижение уровней фибриногена, V и VIII факторов свертывания крови. Олигоанурия в большинстве случаев сопровождается гематурией. По литературным данным, от 10 до 50% больных умирает [7].

ХРОНИЧЕСКИЙ ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ

Н. Zollinger и M.J. Minatsch [9] выявили хронический интерстициальный нефрит в 0,48% случаев на 25000 биопсий. Причем у 30% больных с установленным диагнозом хронического интерстициального нефрита выявляются врожденные анатомические аномалии структуры почек. О морфологических изменениях мы уже сообщали в разделе, посвященном анальгетической (фенацетиновой) нефропатии. Лечение анальгетиками становится причиной 20% случаев хронического интерстициального нефрита. У 11% больных неблагоприятным фоном служит мочекишечный диатез.

Клиническая картина характеризуется общей слабостью, головной болью, анемией, болями в костях, иногда — спонтанными переломами. Изменения мочевого осадка неспецифичны. Единственный характерный признак — полиурия с низким удельным весом.

Появляющаяся гематурия — признак папиллярного некроза. Этот симптом характерен, хотя и не обязателен для анальгетической нефропатии. Диагноз хронического интерстициального нефрита вероятен, если все указанные симптомы, особенно полиурия, гипостенурия, анемия появляются на фоне лечения нестероидными противовоспалительными препаратами, анальгетиками или другими медикаментами какого-либо заболевания в виде длительных курсов.

С.И. Рябов выделил три основных клинико-биохимических синдрома хронического интерстициального нефрита:

- 1) полиурия с гипостенурией;
- 2) почечный канальцевый ацидоз (неспособность почек подкислять мочу ниже значения pH 5,5);
- 3) синдром «сольтяряющей почки» (нарушение способности регулировать выделение натрия при сохранении гломерулярных функций: снижение объема циркулирующей жидкости, гипотония, потеря веса, тошнота, в более тяжелых случаях — судороги).

ЛЕЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ НЕФРОПАТИЙ

Лечение больных с учетом иммунного патогенеза проводится согласно тем клинико-морфологическим формам, в которых они проявляются. Патогенетической можно считать кортикостероидную терапию, которую приходится проводить в средних и высоких терапевтических дозах. В случаях раз-

рывания острой почечной недостаточности, в основе которой лежит кортикальный некроз, острый интерстициальный нефрит, канальцевый некроз, приходится применять экстренный гемодиализ. Патогенетическая терапия гломерулонефритов лекарственного происхождения дополняется карбогемоперфузией и плазмаферезом. Наименее благоприятна в прогностическом отношении анальгетическая нефропатия.

Таким образом, в связи со значительным увеличением лекарственного арсенала в клинической практике и, следовательно, возрастанием частоты лекарственных реакций, в том числе и ренальных, участие врача-клинического фармаколога в лечебном процессе становится необходимым. Для профилактики развития лекарственных поражений почек необходимо помнить о факторах нефротоксичности: наличие сахарного диабета, подагры, нефроангиосклероза, аномалий развития почек, предшествующих хронических заболеваний почек, хронической сердечной недостаточности, цирроза печени.

Литература

1. Макдональд Д. // *Руководство по нефрологии* / Под ред. Дж. Витворта, Д. Лоренса, Ю.В. Наточина. — М.: Медицина, 2000. — С. 433-436.
2. Бреннер Б. *Механизмы прогрессирования почечных болезней*. — СПб.: ТНФ, 1995.
3. *Глазами нефролога: диагностика и лечение болезней почек* / Лозинский Е.Ю., Татаркина Н.Д., Новиков С.П. и др. — Владивосток: Изд-во ДВГУ, 1993.
4. Лозинский Е.Ю. *Современная нефрология*. — Владивосток: Изд-во ДВГУ, 2002.
5. *Нефрология: руководство для врачей* / Под ред. И.Е. Тареевой. — М.: Медицина, 2000.
6. Залькалис Я.П. Журавлева Н.Н. // *Терапевтический архив*. — 1990. — №6. — С. 62-65.
7. *Case records of the Massachusetts General Hospital* // *New England J. Med.* — 1995. — Vol. 332. — P. 1083.
8. Bennet W.M. Burdmann E.A. Andor T.E. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 1994. — Vol. 9 — P. 141-145.
9. Zollinger H., Minatsch M.J. *Renal Pathology in Biopsy*. — Berlin: Springer-verlag, 1978.

Поступила в редакцию 01.07.05.

DRUG NEPHROPATHY

E.Yu. Lozinsky, I.I. Shmikova, L.M. Lozinskaya,
E. V. Eliseeva

Vladivostok State Medical University

Summary — Clinical and morphological types of renal pathology caused by various drugs are presented in the article. Clinical cases of drug induced injury are discussed. Diagnostic criteria of analgetic nephropathy, hepatic nephropathy, hemolytic and uremic syndrome are defined. Prednisolone therapy, carbohemoperfusion and dialysis are recommended as life saving therapy. Administration of drugs demands consideration of ill background to prevent nephrotoxicity. Participation of clinical pharmacologist in pharmacotherapy is authentically substantiated.