

Т.Г. Шеховцева, С.І. Свистун, М.О. Долинна

## АНАЛЬГЕТИЧНА НЕФРОПАТІЯ

Запорізький державний медичний університет

**Ключові слова:** *анальгетична нефропатія, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), папілярний некроз, анальгетичний синдром, хронічна ниркова недостатність (ХНН).*

**Ключевые слова:** *анальгетическая нефропатия, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетический синдром, хроническая почечная недостаточность.*

**Key words:** *analgetic nephropathy, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesic syndrome, chronic renal failure.*

У пропонованій роботі представлено сучасні дані про етіологію, патогенез, клінічні прояви і ускладнення хронічного тубулоінтерстиціального нефриту (анальгетичної нефропатії) і анальгетичного синдрому. Подано рекомендації з лікування, динамічного спостереження за пацієнтами.

В предлагаемой работе представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинических проявлениях и осложнениях хронического тубулоинтерстициального нефрита (анальгетической нефропатии) и анальгетического синдрома. Даны рекомендации по лечению, динамическому наблюдению за пациентами.

In this paper presented the latest data on the etiology, pathogenesis, clinical manifestations and complications of chronic tubulointerstitial nephritis (analgetic nephropathy) and analgetic syndrome. It was given recommendations for treatment, dynamic observation of patients.

**Анальгетична нефропатія (АН)** – хронічний тубулоінтерстиціальний нефрит (ХТІН) з частим розвитком некрозів ниркових сосочків (папілярний некроз), який виникає після тривалого прийому ненаркотичних анальгетиків. Подібна хвороба може розвиватися і від тривалого неправильного застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП).

У 1953 році Spuhler H.U. та Zollinger в Швейцарії першими відзначили зв'язок між зловживанням фенацитином і тубулоінтерстиціальними змінами. Пізніше було доведено, що АН може розвиватися і при зловживанні іншими анальгетиками, в тому числі парацетамолу й анальгіну. Дія двох анальгетичних препаратів, наприклад, анальгіну або аспірину з парацетамолом, а також кофеїном або кодеїном, має значнішу ушкоджуючу силу. Контролюючими дослідженнями було виявлено, що АН, перш за все, пов'язана з такими комбінаціями: аспірин і ацетамінофен, аспірин і піразолон, ацетамінофен і піразолон, а також похідні піразолону у комбінації з кодеїном або кофеїном [1,2].

Зловживанням анальгетиками слід вважати: щоденне використання анальгетичних засобів не менше 5 років, при мінімальній загальній дозі 3000 одиниць (1 одиниця = 1 таблетка або 1 доза порошку). Багато хворих приймають набагато більшу кількість: до 3-12 таблеток (порошків) щодня протягом 20-30 років.

**Патоморфологія АН.** При макроскопічному дослідженні нирки зменшені. На поверхні кори нирок визначаються рубці і множинні дрібні кісти. На поверхні розрізу нирок з'являються некротизовані сосочки. При мікроскопічному дослідженні виявляється лімфогістіоцитарна інфільтрація і склероз інтерстицію коркової речовини, дистрофія епітелію проксимальних і дистальних каналців. Ретельне мікроскопічне дослідження, звичайно, виявляє золотисто-коричневий

ліпофусциноподібний пігмент у інтерстиціальній тканині і каналцях. Клубочки відносно інтактні.

### Патогенез АН:

- анальгетики утворюють реактивні алкілюючі метаболіти, що мають цитотоксичну дію;
- пригнічують синтез простагландинів;
- порушують процеси окисного фосфорилування в епітелії каналців;
- тканинна ішемія і гіпоксія.
- Тривалий час АН протікає без клінічної симптоматики. АН діагностується у 80% хворих у стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН), а 4% хворих, які знаходяться на діалізі, складають хворі з АН [4,5].

### Клініка АН:

- жінки, старше 40 років, хворіють частіше за чоловіків у 7 разів;
- анальгетики приймають з приводу головного болю, артралгії;
- рання ознака – гіпостенурія;
- АГ розвивається у 60 %, злаякісна АГ – у 7 % хворих;
- м'язова слабкість, поліурія, ніктурія, нічні судоми, спрага, пов'язані з каналцевим ацидозом (30%);
- у 50% хворих некроз папілярних сосочків з рецидивами макрогематурії та гострої ниркової недостатності;
- у 40% випадків виявляється протейнурія (від низької до помірної), „стерильна” лейкоцитурія, епітеліальні циліндри;
- анемія, яка не відповідає тяжкості ХНН;
- висока частота розвитку атеросклеротичного стенозу або тромбозу ниркових артерій;
- у 20 % вторинна подагра (при зниженні КФ < 60 мл/хв), яка частіше зустрічається у чоловіків;

- високий ризик розвитку злоякісних пухлин: у 10% пацієнтів – перехідно-клітинна карцинома уротелію, причиною якої є метаболіти фенацетину (співвідношення пухлин сечового міхура і ниркової миски складає 1:11);
- рецидивуюча інфекція сечовивідних шляхів у половини хворих;
- ХНН розвивається поступово і прогресує повільно;
- розвиток характерної пігментації трикутника сечового міхура, яка виявляється при цистоскопії.

Некроз ниркових сосочків проявляється типовими змінами чашечок на внутрішньовенній урографії. При діагностиці некрозу ниркових сосочків внутрішньовенна урографія є більш чутливим і специфічним методом, ніж УЗД нирок. Сонографія більше інформативна на пізніх стадіях ниркової недостатності. Вона виявляє маленькі розміри нирок, кальцифікацію сосочків і дрібні кісти. Комп'ютерна томографія – оптимальний метод для діагностики патогномічної ознаки АН: кальцифікації ниркових сосочків [3].

АН є складовою частиною “анальгетичного синдрому” (описаний у 70-х роках 20 століття), тому, крім симптоматики нефропатії, спостерігаються і позаниркові прояви.

**Анальгетичний синдром** проявляється шлунково-кишковими розладами (рецидивуючі стоматит, панкреатит, виразка шлунка). Виразка шлунка зустрічається у 35% хворих і характеризується великими розмірами і тенденцією часто ускладнюватися кровотечами, перфорацією, стенозом ворота шлунка.

Близько 60-90% хворих страждають на анемію, обумовлену кровотечею зі шлунково-кишкового тракту або ХНН. Інші форми анемії, які спостерігаються при АН, включають гемолітичну, пов'язану з парацетамолом, іноді рефрактерну сідеробластну або мегалобластну анемію. Спленомегалія може бути у 10% хворих.

Головні болі є найрозповсюдженішою причиною, яка змушує хворих зловживати анальгетиками, причому ці болі зазвичай не мають органічного походження. Часто головні болі пов'язані з відмовою від кофеїну. Нервово-психічними проявами анальгетичного синдрому є мігрень, розлади особистості, психози, деменція, галюцинації.

Помітним проявом анальгетичного синдрому є розвиток вираженого раннього атеросклерозу (ішемічна хвороба серця – ХС, атеросклероз судин головного мозку, периферійних артерій). Хворі з АН можуть мати риси передчасного старіння, ранню сивину. Ранній атеросклероз, накопичення ліпофусцину (пігменту виснаження) у різних органах і зміни в мозку (відповідні пресинільній деменції) підтверджують передчасне біологічне старіння. У частини хворих з АН спостерігається пігментація шкіри за рахунок ліпофусцину [6].

АН сполучається з недостатньою репродуктивною функцією і частим розвитком токсикозу вагітних.

Клінічні ознаки анальгетичного синдрому зменшуються після припинення зловживання анальгетиками протягом 5-10 років. Як тільки встановлено діагноз АН, хворого потрібно ретельно обстежити з метою виявлення інших ознак анальгетичного синдрому.

#### **Лікування анальгетичного ХТН:**

- припинення приймання анальгетиків;
- вживання великої кількості рідини (2 л);
- корекція метаболічного ацидозу і електролітних порушень;
- корекція гіперурікемії, гіперліпідемії;
- при наявності гіпертонії – іАПФ з подвійним шляхом виведення, негідропіридинові пролонговані антагоністи кальцію;
- постійний контроль за можливим приєднанням інфекції сечовивідних шляхів і своєчасне проведення антибактеріальної терапії.

Відмова від анальгетиків приводить до стабілізації або покращення функції нирок. Вживання більше 2 л рідини забезпечує високу швидкість утворення сечі і сприяє захисту нирок від подальшого ураження або рецидивуючої інфекції сечових шляхів. Використання діуретиків, які можуть збільшити втрату натрію і збільшити гіперурікемію, повинно бути обмежено.

Функція нирок повинна обов'язково контролюватися, якщо пацієнтам необхідне довге і регулярне використання НПЗП. 10% хворих на момент виявлення захворювання вже мають ХНН зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) < 10 мл/хв. і потребують гемодіалізу протягом 6 місяців. У решти хворих при правильному веденні у 20% відмічається збільшення ШКФ, у 50% стан залишається стабільним, у 30% він погіршується. Загальна п'ятилітня виживаність при АН складає 70%. Найпоширенішими причинами смерті є ІХС, інсульт, септицемія, уремія. Перехідно-клітинна карцинома має поганий прогноз. Виживаність протягом 10 років складає близько 50% [3,6].

#### **ЛІТЕРАТУРА**

1. Арьев А.Л. Тубулоинтерстиціальний нефрит в практиці інтерниста // Новые С-Пб врачебные ведомости. – 2002. – №1. – С. 22-26.
2. Колесник М.О., Дудар І.О., Величко М.Б., Степанова Н.М. Тубулоинтерстиціальний нефрит: діагностика та лікування // Мистецтво лікування. – 2001. – №2. – С. 15-19.
3. Мухин Н.А., Тареева І.Е., Шилов Е.М. / Диагностика и лечение болезней почек. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 383с.
4. Поливода С.Н., Шеховцева Т.Г. Современные стандарты диагностики и лечения больных с острыми и хроническими тубулоинтерстициальными нефритами // Запорожский мед. журнал. – 2005. – №4. – С. 95-99.
5. Таран О.І., Таран А.О. Медикаментозні нефропатії // Ліки України. – 2002. – №11. – С.9-11.
6. Шишкин А.Н. Анальгетическая нефропатия: скрытая угроза // Новые С-Пб врачебные ведомости. – 2003. – №2. – С. 28-31.

#### **Відомості про авторів:**

Шеховцева Т.Г., к.мед.н., доц. каф. внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ.

Свистун С.І., к.мед.н., доц. каф. внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ.

Долинна М. О., клінічний ординатор каф. внутрішніх хвороб-3 ЗДМУ.

#### **Адреса для листування:**

69035 м. Запоріжжя, проспект Маяковського, 26, ЗДМУ, кафедра внутрішніх хвороб-3, тел.:(061) 212-77-00