

Тулиева А.К.

АНАЛЬГЕТИКАЛЫК НЕФРОПАТИЯНЫН ӨНҮГҮШҮНҮН
ПАТОГЕНЕТИКАЛЫК ӨЗГӨЧӨЛҮКТӨРҮ

Тулиева А.К.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ
АНАЛЬГЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

A. Tulieva

PATHOGENETIC FEATURES OF THE DEVELOPMENT
OF ANALGESIC NEPHROPATHY

УДК: 616.01/099:616.61-008.6

Бүгүнкү күнгө чейин, стероиддик эмес сезгенүүгө каршы препараттарды узак убакытка ашыкча колдонуу менен шартталган анальгетикалык нефропатиянын өнүгүшүнүн патогенетикалык аспектилерин начар изилденген. Стероиддик эмес сезгенүүгө каршы дары-дармектер (NSAIDs) көбүнчө өнөкөт колдонулганда, нефротоксиктик менен байланышкан дарылар болуп саналат. NSAIDдердин негизги аракет механизми арахидон кислотасынын простагландиндер E2ге, простациклиндерге жана тромбосандарга айланышына тоскоол болгон циклооксигеназа ферментинин (COX) бөгөт коюусу болуп саналат, ошону менен бөйрөктөрдүн авторегулятивдик механизмдерин бузат. Простагландиндер менен шартталган вазодилляцияны (PGE-2) бөгөт коюу бөйрөктүн адекваттуу перфузиясын алдын алат. NSAIDдердин зыяндуу таасиринин дагы бир механизми дары-дармектин өзү менен эмес, анын метаболиттери менен байланышкан, алар мээнин интерстициумунда топтолгон, алар реактивдүү метаболиттерди пайда кылат. Бул эркин радикалдар түздөн-түз коваленттик байланыш аркылуу клеткаларга зыян келтирет жана бөйрөк түтүкчөлөрүнө зыян келтирип, көптөгөн ферменттердин жетишсиздигине алып келген кычкылданууга алып келет. Натыйжада тубулоинтерстициалдык ткандардын ишемиясы пайда болот. NSAIDдерди узак мөөнөттүү колдонуу өнөкөт бөйрөк оорусуна (КБП) алып келиши мүмкүн. Бөйрөк оорусу жок, жаши курактагы жана кошумча оорулары жок бейтаптарда NSAIDтер аз зыян келтирет. Бирок, анын дозага көз каранды таасирине байланыштуу, узак мөөнөттүү колдонууда этияттык керек, анткени нефротоксичтүүлүк коркунучу жогорулайт.

Негизги сөздөр: стероиддик эмес дарылар, ооруну басуучу нефропатия, нефротоксиктик, фильтрация ылдамдыгы, каршылык, циклооксигеназа, тубулоинтерстициалдык ткань.

На сегодняшний день патогенетические аспекты развития анальгетической нефропатии, причиной которой является длительное чрезмерное потребление нестероидных противовоспалительных препаратов являются малоизученными. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) – это часто используемые препараты, связанные с нефротоксичностью, особенно при хроническом применении. Основным механизмом действия НПВП является ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), препятствующего превращению арахидоновой кислоты в простагландин E2, простациклины и тромбосаны, нарушая тем самым ауторегуляторные механизмы почек. Ингибирование простагландин-опосредованной вазодилатации (PGE-2) препятствует адекватной почечной перфузии. Другой механизм повреждающего действия НПВП, связанный не с самим лекарством, а с его метаболитами, которые концентрируются в интерстиции мозгового вещества, где они индуцируют образование реактивных метаболитов.

Эти свободные радикалы вызывают повреждение клеток путем прямого ковалентного связывания и оказывают окислительное повреждение, что приводит к дефициту многих ферментов, вызывая повреждения канальцев почек. Как результат развивается ишемия тубулоинтерстициальной ткани. Длительное использование НПВП может привести к хронической болезни почек (ХБП). У пациентов без заболеваний почек, молодого возраста и без сопутствующих заболеваний НПВП не наносят большого вреда. Однако из-за его дозозависимого эффекта следует соблюдать осторожность при длительном применении, так как повышается риск развития нефротоксичности.

Ключевые слова: нестероидные препараты, анальгетическая нефропатия, нефротоксичность, скорость фильтрации, резистентность, циклооксигеназа, тубулоинтерстициальная ткань.

At the moment, the pathogenetic aspects of the development of analgesic nephropathy, which is caused by prolonged excessive consumption of non-steroidal anti-inflammatory drugs, are poorly understood. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used drugs associated with nephrotoxicity, especially when used chronically. The main mechanism of action of NSAIDs is the inhibition of the enzyme cyclooxygenase (COX), which prevents the conversion of arachidonic acid into prostaglandins E2, prostacyclins and thromboxanes, thereby disrupting the autoregulatory mechanisms of the kidneys. Inhibition of prostaglandin-mediated vasodilation (PGE-2) prevents adequate renal perfusion. Another mechanism of the damaging action of NSAIDs is not associated with the drug itself, but with its metabolites, which are concentrated in the interstitium of the medulla, where they induce the formation of reactive metabolites. These free radicals cause damage to cells by direct covalent binding and cause oxidative damage resulting in many enzyme deficiencies, causing damage to the renal tubules. As a result, ischemia of the tubulointerstitial tissue develops. Long-term use of NSAIDs can lead to chronic kidney disease (CKD). In patients without kidney disease, young age, and no comorbidities, NSAIDs do little harm. However, due to its dose-dependent effect, caution should be exercised with long-term use, as the risk of nephrotoxicity increases.

Key words: nonsteroidal drugs, analgesic nephropathy, nephrotoxicity, filtration rate, resistance, cyclooxygenase, tubulointerstitial tissue.

Анальгетическая нефропатия яркий пример хронических тубулоинтерстициальных нефритов, причиной которых являются чрезмерное длительное потребление нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП). Заболевание характеризуется прогрессирующим клиническим течением приводящее к

хронической болезни почек с последующим развитием терминальной стадии болезни почек. На пике своего развития ученые предполагали, что анальгетическая нефропатия была основной проблемой общественного здравоохранения несколько десятилетий назад, будучи ответственным в то время за 1% до 3% случаев терминальной стадии болезни почек в США в целом, до 10% в районах Северной Каролины и от 13% до 20% в Австралии и некоторых страны Европы [1]. К поражению почек приводит длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов, особенно фенацетин на протяжении 12 месяцев и более в суммарной дозе не менее 300 г [2].

Частота возникновения анальгетической нефропатии в мире за последние годы заметно снизилась поскольку признание нефротоксичности фенацетина привело к удалению его из большинства безрецептурных обезболивающих. Однако это не привело к полной ликвидации анальгетической нефропатии, так как другие анальгетики, не содержащие фенацетин ответственны за развитие анальгетической нефропатии. Наиболее нефротоксичными считаются многокомпонентные анальгетики, в комбинации с кофеином и кодеином [3]. А также безрецептурный отпуск других НПВП таких как анальгин, амидопирин, кеторолак, индометацин, ибупрофен создает трудности для контроля и эффективной профилактики анальгетической нефропатии.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), часто назначаемые в медицинской практике в качестве обезболивающих, жаропонижающих и противовоспалительных средств, относятся к наиболее широко используемым классам лекарственных средств во всем мире. Основными потребителями этой группы препаратов являются люди с синдромом хронической боли, обычно связанной с ревматологическими заболеваниями, в том числе ревматоидным артритом, остеоартритом и другими заболеваниями опорно-двигательного аппарата. Фармакологическое действие НПВП зависит от дозы и длительности применения, что предрасполагает к поражению определенных органов, вторыми по степени поражения являются почки. Поражение почек, вызванное применением НПВП, встречается нечасто, особенно если речь идет о лицах, которые ранее были здоровы и не злоупотребляли высокими дозами этих препаратов. Некоторые факторы, такие как пожилой возраст и коморбидные заболевания, которые сами по себе уже приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), повышают риск нефротоксичности НПВП, способствуя развитию побочных эффектов [4].

Патофизиологические механизмы, ответственные за анальгетическую нефропатию полностью не изучены. Почки являются важными органами для вы-

делительной функции организма, поскольку они получают более 20% всего сердечного выброса. Для того чтобы адекватно выполнять свою фильтрационную функцию почки имеют ауторегуляторные механизмы, такие как синтез простагландинов. Простагландины обладают сосудорасширяющим эффектом, что чрезвычайно важно для поддержания прегломерулярной резистентности, поддержания скорости клубочковой фильтрации и сохранения почечного кровотока.

Основным механизмом действия НПВП является ингибирование фермента циклооксигеназы (ЦОГ), как на центральном, так и на периферическом уровне, что препятствует превращению арахидоновой кислоты в простагландины E2 (PGE2), простаглицлины и тромбоксаны. Ферменты, связанные с действием НПВП, можно разделить на ЦОГ-1 и ЦОГ-2, действующие в разных областях. НПВП можно разделить на неселективные НПВП (диклофенак, аспирин, напроксен, ибупрофен, и др.), преимущественно селективные ингибиторы ЦОГ-2 (мелоксикам, этодолак, нимесулид) и высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 (коксиб, целекоксиб).

Большинство побочных эффектов связаны с ингибированием ЦОГ-1, так как простагландины участвуют в поддержании клубочковой фильтрации. В почках простагландины - в основном простаглицлины, PGE2, PGD2 действуют как вазодилаторы в приносящей артериоле, усиливая почечную перфузию, с распространением коркового кровотока на нефроны в мозговом отделе почек. Эта вазодилатация действует как отрицательная обратная связь на механизмы, такие как работа ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы для обеспечения адекватного кровотока к органу. НПВП ингибируют этот механизм и могут привести к острой вазоконстрикции. Помимо сосудорасширяющего действия, посредством стимуляции канальцевых рецепторов простагландины E2 ингибируют транспорт натрия и хлорида в восходящей петле Генле и в собирательных трубочках посредством стимуляции рецептора EP1 что приводит к натрийурезу. Кроме того, простагландины E2 оказывают антагонистическое действие на рецепторы антидиуретического гормона (АДГ), также стимулируя диурез [5,6].

НПВП также могут вызывать повышенную задержку натрия и воды путем ингибирования продукции простагландины E2, что приводит к формированию отеков, которые часто протекают субклинически. Ингибирование простаглицлин-опосредованной вазодилатации препятствует адекватной почечной перфузии. В ситуациях дисрегуляции объема циркулирующей артерии, при которых наблюдается более высокая стимуляция РААС, наблюдается высокая

продукция простагландинов эндотелием афферентной артериолы. Эти простагландины являются механизмом саморегуляции в случаях снижения почечной перфузии, таких как сердечная недостаточность, гиповолемия, а также в качестве компенсаторной вазодилатации афферентных артериол, опосредованной PGE₂, которая возникает в ответ на действие норадреналина или ангиотензина II. Немаловажную роль в патогенезе почечного повреждения НПВП играет гипоальдостеронизм. Альдостерон способен увеличивать выведение калия. Поскольку простагландин PGI₂ стимулирует почечные юкстагломерулярные клетки к высвобождению ренина и, следовательно, альдостерона ингибирование продукции этой молекулы НПВП может привести к уменьшению потока в дистальных канальцах, что приводит к гиперкалиемии, а также к метаболическому ацидозу [4].

Таким образом, исследования показывают, что люди с ранее нарушенной функцией почек больше всего страдают от долговременного использования неселективных НПВП. Действие ЦОГ-2 связано с водно-электролитным балансом в почечной среде, что усугубляет ее эффекты при обезвоживании, гипоперфузии почек или ранее существовавшем повреждении почек [7].

ЦОГ-1 действует главным образом в контроле почечной СКФ, в то время как ЦОГ-2 играет роль в экскреции натрия и воды. Блокирование обоих ферментов предотвращает производство PGE₂. Этот фермент регулирует реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах (диуретический и натрийуретический эффект), а также оптимизирует перфузию крови в мозговое вещество почек, что способствует этому эффекту. PGE₂ считается тубулярным PG, а PGI₂ – сосудистым. Однако в физиологических условиях такие ферменты не являются первичными компонентами гидроэлектролитического гомеостаза, генерируемого в почках, поскольку исходная скорость продукции простагландинов относительно низка [4]. Задержка натрия, вызванная НПВП у здоровых пожилых людей, опосредована ингибированием ЦОГ-2, в то время как внезапное снижение СКФ связано с ингибированием ЦОГ-1.

Выявлен также другой механизм повреждающего действия фенацетина, связанный не с самим лекарством, а с его метаболитами, которые концентрируются в интерстиции мозгового вещества, где они индуцируют образование реактивных метаболитов. Эти свободные радикалы вызывают повреждение клеток путем прямого ковалентного связывания и оказывают окислительное повреждение, что приводит к дефициту многих ферментов, вызывая повреждения канальцев почек. Как результат развивается ишемия тубулоинтерстициальной ткани [1,3]. Этот механизм

также играет важную роль как канцерогенный фактор, так как больные имеют повышенный риск развития переходного-клеточного рака мочевыводящих путей и почечно-клеточного рака.

Некоторые данные по аспирину также доказывают его нефротоксичность. Во-первых, аспирин ингибирует выработку сосудорасширяющего средства, простагландины, которые снижают скорость мозгового кровотока и предрасполагают к дальнейшему ишемическому повреждению. Во-вторых, аспирин ингибирует гексозу – монофосфатный шунт, который в норме генерирует восстановленный глутатион, поглотитель свободных радикалов [1].

Кроме прямого нефротоксического действия анальгетиков, которое связано с их дозой и длительностью приема, описано также влияние таких факторов как количество употребляемой жидкости, климатические условия, возраст (40-60 лет), пол, преимущественно женский [8].

Самые ранние патоморфологические изменения при анальгетической нефропатии поражаются капилляры в мозговом веществе почки и мелкие сосуды в подслизистой мочеточников и мочевого пузыря. На более поздних стадиях в мозговом веществе видны очаговые участки некроза с фиброзом и атрофией канальцев, что в конечном итоге приводит к папиллярному некрозу и кальцификации. Кортикальное вещество почки при анальгетической нефропатии и других формах папиллярного некроза показывает канальцевую атрофию, интерстициальный фиброз и неспецифическое воспаление. Хотя клубочки напрямую не вовлекаются, фокально-сегментарный гломерулосклероз может возникнуть как часть адаптивной реакции на потерю нефрона.

Негативное влияние анальгетиков на почки 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 [3].

Клинические проявления анальгетической нефропатии зависят от стадии развития процесса, стадии ХБП и могут проявляться артериальной гипертензией, наличием мочевого синдрома в виде протеинурии (не более 3,5 г/сут), абактериальной лейкоцитурии, гипозостенурии. Рентгеноисследование определяет наличие кальцинатов в мозговом слое и почечных сосочках [2].

Вывод. Таким образом основными этиологическим аспектом развития анальгетической нефропатии являются длительный прием нестероидных противовоспалительных препаратов в дозе, превышающей суммарную суточную дозу. В связи с чем, показания для этого класса препаратов должны быть тщательно

оценены, всегда проверяя соотношение риска и пользы, кроме того, принимая во внимание сопутствующие заболевания пациента и потенциальные негативные эффекты, вызванные его использованием. В настоящее время патогенетические механизмы анальгетической нефропатии до конца не выяснены, но основным моментом является прямое нефротоксическое действие препаратов, опосредованное через метаболиты анальгетиков путем окислительного повреждения тубулоинтерстициальной ткани.

Литература:

1. Renneke, Helmut G., author. Denker, Bradley M. Renal pathophysiology: the essentials, Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2020. P. 361
2. Ассоциация нефрологов. Клинические рекомендации. Тубулоинтерстициальные болезни почек. 2021
3. Поселюгина О.Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. / Кубанский научный медицинский вестник. 2019.
4. Lucas GNC, Leitão ACC, Alencar RL, Xavier RMF, Daher EF, Silva Junior GBD. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. J Bras Nefrol. 2019. № 41(1). P. 124-130.
5. Ejaz P., Bhojani K., Joshi V.R. NSAIDs and kidney. J. Assoc Physicians India. 2004. № 52. P. 632–640.
6. Musu M., Finco G., Antonucci R., Polati E., Sanna D., Evangelista M., et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011. № 15. P. 1461-1472.
7. Rang HP, Dale MM. Farmacologia. 8^aed. Rio de Janeiro: Elsevier: 2016.
8. Шишкин А.Н. Медикаментозная нефропатия. / Российский семейный врач. 2005.