© И.Е.Тареева, С.О.Андросова, 1998
УДК 616.611+616.612]-021.7:615.212

И.Е.Тареева, С.О.Андросова

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ

I.E.Tareeva, S.O.Androssova

ANALGESIC NEPHROPATHY

Кафедра нефрологии и гемодиализа Московской медицинской академии им. И.М.Сеченова, Россия

Ключевые слова: анальгетическая нефропатия, тубулоинтерстициальная нефропатия.
Key words: Analgesic nephropathy, tubulo-interstitial nephropathy.

Анальгетическая нефропатия (АН) — яркий представитель лекарственных хронических тубулоинтерстициальных поражений почек, привлекающих большое внимание клиницистов, что связано как с возможностями лечения и профилактики (явно бóльшими, чем при гломерулярных заболеваниях), так и с учащением вообще ятрогенной патологии. Согласно определению M.Molzahn и соавт. [14], АН — лекарственно-индуцированная тубулоинтерстициальная болезнь, характеризующаяся прогрессирующим клиническим течением и приводящая к двусторонней атрофии почек, часто с развитием сосочкового некроза.

Большинство анальгетиков — салицилаты, пиразолоны — были открыты во 2-й половине XIX в. и введены в клиническую практику в конце XIX — начале XX в. Попытки использования этих препаратов в больших дозах нередко приводили к тяжелым осложнениям, в связи с чем в клинике они применялись мало. Однако в последующем стали использовать меньшие дозы, а также сочетать небольшие дозы различных анальгетиков, что привело к лучшей переносимости, а часто — и к бóльшему эффекту, и к более широкому применению лекарственных препаратов данной группы в клинической практике. В Европе чаще использовались сочетания фенацетина и кофеина, в англо-говорящих странах — фенацетина или парацетамола с кофеином и/или кодеином. Первым отметил связь между злоупотреблением этими лекарствами и изменением картины интерстициальных болезней почек швейцарский исследователь H.U.Zollinger, указавший в 1955 г. [22] на четкую связь с фенацетином. В дальнейшем возник термин «фенацетиновый нефрит».

Позднее повреждающее действие фенацетина на почки было доказано многочисленными исследованиями, и в 60-х годах его продажа была резко ограничена в скандинавских странах, Великобритании, Австралии, а в 1973 г. — в Канаде. В других странах фенацетин в анальгетических смесях стали заменять парацетамолом. Однако в последующем было показано, что АН может развиваться и у лиц, никогда не принимавших фенацетина, но злоупотреблявших другими анальгетическими смесями, включавшими в себя парацетамол или анальгин [18].

В большом исследовании, проведенном в 15 европейских странах, среди 226 больных с АН, диагностированных с помощью компьютерно-томографических (КТ) критериев (см. ниже), 219 больных принимали два и более анальгетика (у 173 из них одним из анальгетиков был фенацетин) в сочетании с кофеином и/или кодеином; у 46 больных, не принимавших фенацетина, нефротоксичность документирована для сочетаний аспирина с парацетамолом, аспирина с пиразолонами, парацетамола с пиразолонами и двух пиразолонов [4].

Таким образом, фенацетин не рассматривается более как единственный нефротоксический препарат. Подчеркивается возможная повреждающая роль и других анальгетических смесей, включающих два анальгетика (особенно опасны сочетания аспирина или анальгина с парацетамолом или пиразолонами), а также кофеин или кодеин. Кофеин и кодеин влияют на настроение и четко установлено, что добавление их в анальгетическую смесь может вызвать психологическую зависимость от препарата.

В последние годы показано, что АН может развиваться в отдельных случаях и после приема какого-либо одного анальгетика [11, 17, 19]. Так, в штатах Атлантического побережья США выявлен повышенный риск ХПН после приема (не в смесях) парацетамола (ацетаминофенола) и нестероидных противовоспалительных препаратов (НСПП) [16]. M.Segasothy и соавт. [21] описали 7 больных с сосочковым некрозом и АН после приема больших количеств (1—5,7 кг)

парацетамола как единственного анальгетика. Учитывая, однако, широкое распространение парацетамола и его потребление в больших количествах, риск следует считать небольшим.

Пожалуй, единственным анальгетическим препаратом, который пока не обвиняется в индукции хронической тубулоинтерстициальной нефропатии, является аспирин (который, однако, подавляя синтез почечных простагландинов, может вызывать острые нарушения функции почек).

Процент населения, регулярно принимающего анальгетики, в большинстве стран неизвестен. По данным некоторых европейских исследований, он колеблется между 3 и 4%, с большей частотой встречаясь у женщин среднего возраста. Популяционные исследования, проведенные в Швейцарии, показали, что 4,4% мужчин и 6,8% женщин регулярно принимают анальгетики [6]. Подчеркнем, однако, что АН развивается лишь у части лиц, приверженных к анальгетикам. По данным U.C.Dubach и соавт. [3], наблюдавших в Швейцарии в течение 20 лет 576 лиц, злоупотреблявших анальгетиками, у 20 развилась уремия; риск развития терминальной почечной недостаточности составил 1,7 на 1000 в год.

В России исследованиям, посвященным АН, уделяется мало внимания. В нашей клинике за период с 1984 по 1997 г. диагноз АН был поставлен 13 больным.

Механизмы повреждающего действия анальгетиков до сих пор точно не выяснены. Указывают на роль нарушений процессов окисления в эпителии канальцев и в интерстициальной ткани, подавление синтеза простагландинов — главных регуляторов медуллярного кровотока в почках, а также на возможность прямого токсического действия лекарств на мозговой слой почки. В лаборатории клинической иммунологии НИИ нефрологии им. акад. И.П.Павлова И.А.Ракитянской разработан метод определения сенсибилизации крови к лекарственным препаратам в целях диагностики и при обследовании 26 больных с АН, развившейся в результате приема различных анальгетиков, выявлены извращенная реакция спонтанного розеткообразования и повышение IgE в крови. Авторы высказывают гипотезу о возможной роли сенсибилизации к лекарствам данной группы в развитии нефропатии [17]. Имеют значение и генетические факторы. Описаны семейные случаи АН [9]. Однако в одном из наших наблюдений мать и дочь по поводу мигрени ежедневно принимали большие дозы пенталгина, и у дочери в 50 лет мы диагностировали АН в стадии ХПН, а мать умерла в возрасте 82 лет от ИБС, без клинических признаков поражения почек.

При морфологическом исследовании, помимо признаков хронического интерстициального нефрита (ИН), выделяют следующие изменения: склероз капилляров слизистой оболочки мочевых путей (у 80—90%), сосочковый некроз (у 15—40%), фокальный сегментарный гломерулосклероз, опухоли мочевых путей [12].

АН наблюдается чаще у женщин старше 40 лет, страдающих мигренью или люмбалгиями. Необходимость длительного многолетнего приема анальгетиков для проявления нефротоксичности объясняет развитие нефропатии у больных старшего возраста.

Определение «хронического потребления анальгетиков» строго не сформулировано. Фактором риска развития АН считается ежедневный прием смесей, содержащих фенацетин, парацетамол, кофеин.

Четко показано, что больные с АН принимали большие количества анальгетических смесей в течение ряда лет или даже десятилетий. Среди наблюдавшихся нами 13 больных были 11 женщин и 2 мужчин в возрасте от 43 до 68 лет. 10 из 13 пациентов принимали различные анальгетические смеси, 3 — анальгин с кофеином. Длительность приема анальгетиков до момента обследования в клинике составляла от 5 до 35 лет, а суммарные дозы — от 4 до 35 кг (в том числе, по приблизительным подсчетам, дозы фенацетина — от 60 г до 11 кг).

АН клинически проявляется полиурией, умеренным мочевым синдромом. Ранним признаком (еще в доклинической стадии) является снижение относительной плотности мочи, выявляемое у 100% больных. У 25% отмечается нарушение ацидификации, а у 10% — развитие явного почечного канальцевого ацидоза (мышечная слабость, судороги, кальцификация мозгового слоя почки, камни почек, остеодистрофия). Все наши больные предъявляли жалобы на жажду и полиурию. Нередко именно неутолимая жажда и выраженная полиурия заставляют больных с АН впервые обратиться к врачу, что мы и наблюдали у 4 наших пациентов.

Больная К., 46 лет, медсестра, впервые поступила в клинику в ноябре 1995 г. с жалобами на сухость во рту, жажду (выпивала по 6—7 л жидкости в сутки), полиурию, слабость, похудание. С восьмилетнего возраста страдает мигренью. С 23 лет и до поступления в клинику принимала ежедневно по 6—8 таблеток пиркофена. Суммарная доза анальгетиков за 23 года составила около 16 кг. При обследовании выявлен минимальный мочевой синдром, снижение относительной плотности мочи (1000—1007 в пробе Зимницкого), повышение креатинина в сыворотке крови (1,9 мг/дл), уменьшение размеров обеих почек, неровные их контуры по данным УЗИ.

При изучении амбулаторной карты больной выяснилось, что снижение относительной плотности мочи отмечалось уже с 1990 г. Одна-

ко этот симптом не побудил терапевта к более тщательному обследованию больной для выявления нефропатии.

Мочевой синдром представлен микрогематурией и умеренной протеинурией. Увеличение гематурии может быть вызвано сосочковым некрозом, сопутствующей инфекцией мочевых путей. Развитие стойкой макрогематурии может свидетельствовать о наличии уроэпителиальной карциномы. Появление массивной протеинурии (более 3 г/сут) указывает на тяжелое поражение клубочков (обычно фокально-сегментарный гломерулосклероз) и является плохим прогностическим признаком, свидетельствующим о возможности скорого (через 1—2 года) развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) [2].

У 70% больных с АН выявляется абактериальная лейкоцитурия, у 30% — мочевая инфекция (чаще бессимптомная). Из 13 наших больных у 9 отмечена рецидивирующая инфекция мочевых путей. Значительно чаще, чем при других типах хронического ИН, развивается гипертония, которая иногда может приобретать злокачественное течение [15]. Гипертония может сочетаться с солевым истощением (вследствие потери хлорида натрия с мочой). В наших наблюдениях артериальная гипертония диагностирована у 4 больных, причем в одном случае — злокачественного течения.

Больная А., 50 лет, поступила в клинику в апреле 1996 г. с жалобами на головные боли, жажду, полиурию, ухудшение зрения. С 20-летнего возраста страдает мигренью, в связи с чем на протяжении 30 лет ежедневно принимает по 1—2 таблетки пенталгина, содержащего анальгин, амидопирин, кодеин, фенобарбитал. В 1995 г. у больной выявлены протеинурия до 1‰, снижение относительной плотности мочи до 1010, креатининемия 3,5 мг/дл, анемия (Hb — 10 г/л), СОЭ — 62 мм/ч, АД — 230/150 мм рт. ст. В клинике обращено внимание на уменьшение размеров почек, неровные их контуры; АД не поддавалось коррекции антигипертензивными средствами и сохранялось на уровне 260/160 мм рт. ст., окулистом диагностирована выраженная ангиопатия сетчатки со следами кровоизлияний по ходу сосудов.

У половины больных с АН развивается некроз почечных сосочков с макрогематурией, иногда с эпизодами обструктивной ОПН с быстрым спонтанным восстановлением функции почек, рецидивами заболевания с почечной коликой, атаками пиелонефрита. У большинства больных сосочковый некроз протекает бессимптомно (так называемое неполное отторжение некротизированного почечного сосочка) и проявляется умеренным мочевым синдромом. Именно учащие случаев АН ответственно за увеличение частоты сосочкового некроза, бывшего достаточно редким в 1-й половине XX в. [10].

Причинами развития ОПН, помимо сосочкового некроза с обструкцией, может быть злокачественная гипертония, гипотония из-за развития дегидратации, инфаркт миокарда, желудочно-кишечные кровотечения, острый панкреатит. Обструкция, осложненная инфекцией, может вызвать пионефроз, сепсис.

По данным ряда исследователей, АН диагностируется у 80% больных в стадии ХПН, у 10% — при ТПН. ХПН развивается постепенно и прогрессирует медленно. В наших наблюдениях ХПН диагностирована у 7 больных через 15 лет и более существования АН. У одной из наших пациенток, наблюдавшихся в течение 14 лет, несмотря на продолжавшийся прием анальгетиков, креатинин крови возрос с 2,2 лишь до 4,0 мг/дл. Имеются указания [8] на частоту и тяжесть развивающейся остеодистрофии у больных с ХПН при АН по сравнению с больными хроническим гломерулонефритом.

Высок риск развития злокачественных опухолей мочевых путей. Их находят у 10% пациентов, злоупотребляющих анальгетиками, что в 10 раз чаще, чем в популяции. Особенно часто встречаются опухоли мочевого пузыря (50%). Причиной развития уроэпителиальной карциномы считают воздействие N-гидроксилированных метаболитов фенацетина. Возможно, имеет значение одновременное воздействие курения.

Возможность поражения, кроме почек, других внутренних органов и систем, многочисленность этих внепочечных поражений привели к формулировке понятия «анальгетический синдром» (АС). Впервые представление об АС было сформулировано в 70-х годах [7]. Среди клинических признаков этого синдрома выделяют:

1) поражения желудочно-кишечного тракта (рецидивирующий стоматит, пептическая язва желудка);

2) гематологические (железодефицитная, гемолитическая и макроцитарная анемии, спленомегалия);

3) сердечно-сосудистые (гипертония, генерализованный атеросклероз с возможным стенозом почечной артерии, периферических артерий, сосудов головного мозга, ИБС);

4) нейропсихические расстройства, отмечающиеся у 80—90% больных и проявляющиеся головной болью, мигренью, личностными нарушениями, психозами; при этом часто отмечается злоупотребление слабительными, психотропными препаратами, алкоголем, курением;

5) влияние на гонадную функцию (бесплодие), токсикоз беременных, тератогенность (?);

6) пигментация кожных покровов больных (бледно-желтый цвет) веществом, близким к липофусцину, которая может усиливаться уремией и сольтеряющим состоянием;

7) преждевременное старение.

Среди наших пациентов у 5 выявлены различные внепочечные признаки злоупотребле-

ния анальгетиками, позволившие говорить об АС. Мы диагностировали язвенную болезнь желудка, гипохромную анемию, ИБС, психастению, пигментацию кожных покровов.

Больная К., 68 лет, наблюдается клиникой с 1984 г. по настоящее время. С 18 лет страдает мигренью, по поводу которой в течение 50 лет принимает ежедневно по 6—8 таблеток различных анальгетиков, содержащих фенацетин. В 1967 г. (в возрасте 37 лет) выявлена язвенная болезнь желудка. В 1982 г. отмечены полиурия, никтурия, снижение относительной плотности мочи (1004—1010). В 1984 г. в нашей клинике впервые диагностированы АН в стадии ХПН (креатинин сыворотки крови 2,2 мг/дл) и хронический пиелонефрит. С 1985 г. — повторные эпизоды почечной колики; в 1992 г. при УЗИ почек обнаружены камни, нефрокальциноз, кисты. С этого же года обращено внимание на стойкую гипохромную анемию (Hb — 80 г/л) и психастению. Несмотря на то, что больная не прекратила приема анальгетиков, ХПН прогрессировала медленно: за 14 лет наблюдения креатинин крови возрос с 2,2 (1984 г.) до 4,0 мг/дл (1998 г.). Проводившаяся терапия препаратами железа не устранила анемию, гемоглобин периодически снижался до 60 г/л. В 1997 г. после 3-месячного лечения эритропоэтином гемоглобин повысился до 104 г/л.

Учитывая широкое применение анальгетиков, часто встречающийся их бесконтрольный прием, трудности диагностики АН на ранних стадиях болезни, врачам необходимо тщательно проводить расспрос больных, обращая при этом особое внимание на наличие факторов риска (мигрени, люмбалгии, суставные боли) и возможное в связи с этим злоупотребление анальгетиками. Снижение относительной плотности мочи и ее ацидификации являются самыми ранними лабораторными признаками заболевания. Наличие при этом мочевого синдрома позволяет заподозрить АН.

Отличительными особенностями АН являются сочетание стойкой асептической лейкоцитурии с эпизодами почечной колики, сопровождаемой макрогематурией, при отсутствии нефролитиаза, полиурия, уменьшение размеров почек, анемия, не соответствующая тяжести ХПН. При УЗИ почек даже в стадиях далеко зашедшей ПН может быть выявлена типичная картина гирлянд кальцифицированных сосочков вокруг почечного синуса [20]. Изменения сосочков варьируют от отека до дефектов различной степени выраженности. Некротизированные сосочки могут остаться на месте и кальцифицироваться или оторваться в паренхиму почки, проявляясь рентгенологически как дефекты наполнения. Компьютерно-томографическое исследование без контраста [5] выявляет уменьшение размеров обеих почек в сочетании с неровными контурами или кальцификацией сосочков. КТ является наиболее адекватным методом диагностического исследования, поскольку здесь определяется наиболее патогномоничный признак заболевания — кальцификация почечных сосочков. Чувствительность метода составляет 87%, специфичность — 97%.

Биопсия почки мало информативна. Она показана лишь в случаях одновременного наличия признаков поражения клубочков или сосудов. Важным диагностическим признаком, который может быть выявлен при цистоскопии, является характерная пигментация треугольника мочевого пузыря. При биопсии слизистой оболочки этого участка обнаруживают микроангиопатию [13].

Лечение больных с АН должно начинаться с полного прекращения приема всех анальгетиков, включая и условно «безопасные», а также НСПП. Проводимые скрининговые анализы мочи у больных с АН показывают, что более 85% пациентов прекращают прием лекарств, однако 10—15% продолжают их принимать постоянно или эпизодически. Из наблюдаемых нами больных лишь 3 полностью отказались от приема анальгетиков, остальные 10 лишь уменьшили дозы лекарств. При лечении необходим прием большого количества жидкости (не менее 2 л в день). Показаны коррекция метаболического ацидоза и электролитных нарушений, раннее лечение нарушений метаболизма кальция и фосфора.

При наличии гипертонии показана терапия современными антигипертензивными средствами. Ограничение соли должно быть умеренным из-за опасности развития синдрома сольтеряющей почки и нарастания ХПН.

Требуются постоянный контроль за возможным присоединением инфекции мочевых путей и своевременное проведение антибактериальной терапии.

Больная Л., 56 лет, поступила в клинику в октябре 1995 г. с жалобами на ноющие боли в поясничной области, учащенное болезненное мочеиспускание, повышение температуры тела до 37,5—38 °С. С 18 лет по поводу головных болей ежедневно принимает по 5—6 таблеток пиркофена. В 1981 г. (в возрасте 41 года) выявлено снижение относительной плотности мочи. С 1990 г. — рецидивы инфекции мочевых путей, с 1993 г. — повышение креатинина сыворотки крови до 2 мг%. При обследовании в клинике выявлена минимальная протеинурия, лейкоцитурия (80—100 в п/зр), бактериурия (кишечная палочка — 10^7 в 1 мл мочи), относительная плотность мочи 1001—1007 в пробе Зимницкого, КФ — 17 мл/мин, креатинин сыворотки крови — 3,3 мг/дл.

Диагностирована АН, осложненная рецидивирующей инфекцией мочевых путей. После антибактериальной терапии исчезли симптомы мочевой инфекции, несколько улучшилась функция почек (КФ — 24 мл/мин, креатинин сыворотки — 2,6 мг/дл).

Замедлить прогрессирование заболевания может снижение приема калорий (без изменения приема белка) или низко-белковая диета.

АН — одна из немногих болезней почек, которые можно предупредить. Наиболее рациональным подходом к предупреждению АН является запрещение продажи без рецепта анальгетических смесей, содержащих любые два анальгетика в сочетании с кофеином и/или кодеином. В этом отношении весьма показателен опыт Австралии, где ограничение отпуска анальгетических смесей без рецептов привело к значительному уменьшению частоты АН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Команденко М.С., Шулутко Б.И., Ракитянская И.А., Зусь Б.А. Механизмы развития лекарственной нефропатии // Тер. арх.—1989.—№ 6.—С. 36—38.

2. Brunner F.P., Selwood N.H. End-stage renal failure due to analgesic nephropathy // Nephrol., Dial., Transpl.—1994.—Vol. 9.—P. 1371—1376.

3. Dubach U.C., Rosner B., Pfister E. Epidemiologic study of abuse of analgesics containing phenacetin // New Engl. J. Med.—1983.—Vol. 308.—P. 357—362.

4. Elseviers M.M., De Broe M.E. Diagnostic criteria of analgesic nephropathy in patients with end-stage renal failure: results of the Belgium study // Nephr. Dial. Transpl.—1992.—Vol. 7.—P. 479—486.

5. Elseviers M.M., De Broe M.E. High diagnostic performance of CT scan for analgesic nephropathy in patients with incipient to severe renal failure // Kidney Intern.—1995.—Vol. 48.—P. 1316—1323.

6. Gsell O. Nephropathie durch Analgetica // Ergebnisse inn. Med. Kinderheikunde.—1974.—Bd. 5.—S. 68—175.

7. Gutswiller F., Zemp E. Der Analgetikakonsum in der Bevolkerung // In «Das Analgetikasyndrom». Edit: M.J.Mihatsch.—1986.—S. 19—25.

8. Jaeger P., Burckhardt P., Wauters J.P. et al. Evidence for particularly severe secondary hyperparathyroidism in analgesic abuse nephropathy // Amer. J. Nephrol.—1985.—Vol. 5.—P. 342—350.

9. Kincaid-Smith P. Analgesic-induced renal disease // In: Diseases of the kidney. Edit: R.W.Schrier, C.W.Gottshalk, 1988.—P. 1202—1216.

10. Maher J.F. Analgesic nephropathy // Amer. J. Med.—1984.—Vol. 76.—P. 345—345.

11. McCredie M., Stewart J.H. Does paracetamol cause urothelial cancer or renal papillary necrosis // Nephron.—1988.—Vol. 49.—P. 296—300.

12. Mihatsch M.J., Brunner F.P., Gloor F.G. Analgesic nephropathy and papillary necrosis // In Renal pathology / Editors: C.C.Tisher, B.M.Brenner, 1994.—P. 905—937.

13. Mihatsch M.J., Hofer H.O., Gudat F. et al. Capillary sclerosis of the urinary tract and analgesic nephropathy // Clin. Nephr.—1983.—Vol. 20.—P. 285—301.

14. Molzahn M., Pommer W., De Broe M.E., Elseviers M.M. Analgesic nephropathy // In Oxford textbook of clinical nephrology, 2nd edition / Edit: A.M.Davison, J.St.Cameron, J.—P.Grunfeld et al.—1998.—P. 1129—1146.

15. Nanra R.S., Stuart-Taylor J., de Leon A.H., White K. Analgesic nephropathy. Etiology, clinical syndrome and clinicopathologic correlations // Kidney Int.—1978.—Vol. 13.—P. 79—92.

16. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.G. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs // New Engl. J. Med.—1994.—Vol. 331.—1675—1679.

17. Pommer W., Bronder E., Greiser E. et al. Regular analgesic intake and risk of end-stage renal failure // Amer. J. Nephrol.—1989.—Vol. 9.—P. 403—412.

18. Sandler D.P. Non-steroidal antiinflammatory drugs and the risk for chronic renal disease // Ann. Intern. Med.—1991.—Vol. 115.—P. 165—172.

19. Sandler D.P., Smith J.C., Weinberg R.T. et al. Analgesic use and chronic renal disease // New Engl. J. Med.—1989.—Vol. 320.—P. 1238—1243.

20. Segasothy M., Tong B.K., Kamal A., Murad Z. Enalgesic nephropathy associated with paracetamol // New Zealand J. Med.—1984.—Vol. 14.—P. 83—89.

21. Segasothy M., Abdul Samad S., Zulficar A., Shaariah V. Computed tomography and ultrasonography: a comparative study in the diagnosis of analgetic nephropathy // Nephron.—1994.—Vol. 66.—P. 62—66.

22. Zollinger H.U. Chronische interstitielle Nephritis bei Abusus on phenacetinhaltigen Analgetica // Schweiz. Med. Wochenschrift.—1955.—Vol. 85.—P. 746—752.

Поступила в редакцию 06.02.98 г.