

УДК 616.61-036.11-02:615.065

**СЛУЧАЙ ОСТРОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА
НА ФОНЕ БЕСКОНТРОЛЬНОГО ПРИЕМА
НЕСТЕРОИДНЫХ
ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ
ПРЕПАРАТОВ У БОЛЬНОГО
ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

Ачмиз Саида Нуховна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Половинкина Марина Александровна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Чухлеб Юлиана Юрьевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

Иванчура Галина Сергеевна
ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2»,
Краснодар, Россия

В статье рассмотрены различные варианты лекарственного поражения почек, приведен клинический разбор случая острого интерстициального нефрита. Это заболевание развивается у больного подагрическим артритом на фоне бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

**Ключевые слова: ОСТРЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ
ИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫЙ НЕФРИТ,
ПОДАГРИЧЕСКИЙ АРТРИТ**

UDC 616.61-036.11-02:615.065

**A CASE OF ACUTE MEDICINE INTERSTITIAL
NEPHRITIS AT UNCONTROLLED INTAKE
OF NON-STEROID ANTI-INFLAMMATORY
DRUGS IN PATIENT WITH PODAGRIC
ARTRITIS**

Achmiz Saida Nukhovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Polovinkina Marina Alexandrovna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Chukhleba Yuliana Yurievna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

Ivanchura Galina Sergeevna
SBIHC «Region clinic hospital Nr 2»,
Krasnodar, Russia

The article has shown the different variants of medicine injury of the kidneys. A clinic case of acute interstitial nephritis is presented. The disease has developed at uncontrolled intake of non-steroid anti-inflammatory drugs.

**Key words: ACUTE MEDICINE INTERSTITIAL
NEPHRITIS, PODAGRIC ARTRITIS**

Лекарственные поражения почек – одна из частых причин развития как острых, так и хронических нефропатий, создающих угрозу для жизни пациентов. Около 20 % всех случаев острого почечного повреждения, которые попадают в поле зрения нефролога, составляют лекарственные нефропатии [1].

Основой как острых, так и хронических лекарственных повреждений почек являются несколько механизмов – прямая нефротоксичность многих лекарственных средств, нарушения внутрипочечной гемодинамики, аллергические реакции и другие виды иммунного воспаления, а также дефекты минерального обмена с нарушением уродинамики на уровне канальцев [2].

Факторы риска развития лекарственной нефропатии: пожилой возраст, женский пол, наличие острой или хронической почечной патологии, дегидратация и приводящие к ней причины (прием мочегонных препаратов, рвота, диарея), сердечная и печеночная недостаточность с гипербилирубинемией и гипоальбуминемией, использование нестероидных противовоспалительных препаратов в высоких дозах, полипрагмазия с одновременным использованием нефротоксических препаратов [3, 4].

Такие факторы, как пожилой возраст и женский пол, как правило, ассоциируются с меньшим объемом мышечной массы и циркулирующей крови. Снижение мышечной массы сопровождается уменьшением уровня креатинина плазмы крови, ошибочным завышением расчётной скорости клубочковой фильтрации и, как следствие, использованием более высоких доз лекарственных препаратов. Пациенты с дегидратацией и гиповолемией также имеют более высокий риск развития лекарственного повреждения почек по преренальному типу. Гипоальбуминемия приводит к повышению уровня несвязанной фракции лекарственного препарата в плазме крови и повышению токсичности лекарственного средства. Гипербилирубинемия –

важный фактор риска развития поражения почек у пациентов с печеночной недостаточностью, обусловленной повреждающим действием солей желчных кислот на почечные каналы [5].

Понятие «тубулоинтерстициальные нефропатии» в широком смысле включает в себя воспалительные, метаболические или токсические заболевания почек, в отличие от гломерулярных (клубочковых) болезней, протекающие с первичным и преимущественным поражением канальцев и межпочечной ткани почек. К воспалительным и иммуновоспалительным поражениям канальцев и интерстиция применяют термин «тубулоинтерстициальный нефрит» или «интерстициальный нефрит» (ИН) [6].

В клинической картине тубулоинтерстициальных нефропатий важное место занимают канальцевые расстройства с преимущественным поражением того или иного отдела нефрона. Основной функцией канальцевого аппарата, включающего в себя проксимальный каналец, петлю Генле, дистальный каналец и собирательные трубочки, является поддержание гомеостаза. В канальцах происходят процесс концентрирования мочи (всасывание воды и натрия), реабсорбция части профильтровавшихся в клубочке органических и неорганических веществ, а также секреция в просвет канальца веществ из крови или образующихся в клетках канальцев. При поражении канальцев характерны следующие симптомы: полиурия, снижение относительной плотности мочи, почечная глюкозурия, почечный несахарный диабет, почечный канальцевый ацидоз, гипо- или гиперкалиемия, гипоурикемия, канальцевая протеинурия.

По течению различают острые и хронические интерстициальные нефриты.

Острые ИН характеризуются острым началом с лихорадкой, гематурией, полиурией, часто с острой почечной недостаточностью (ОПН), иногда с болями в пояснице. В зависимости от этиологии острые

ИН могут быть лекарственными, вирусными, бактериальными, паразитарными, иммунными.

К развитию лекарственного острого ИН может привести прием многих препаратов, чаще всего антибиотиков из группы пенициллина (пенициллин, ампициллин, оксациллин, метициллин), цефалоспоринов, тетрациклинов, противотуберкулезных (рифампицин, этамбутол) и др., а также нестероидных противовоспалительных препаратов. Острый ИН часто развивается после лечения метициллином. Случаи острого ИН описаны после лечения и многими другими препаратами, в том числе сульфаниламидами (первые описания острого лекарственного ИН), ацикловиром, диуретиками, аллопуринолом, циметидином, фенилином и даже китайскими лечебными травами.

Наиболее признана иммунная концепция патогенеза лекарственного острого ИН, в пользу которой свидетельствуют обнаружение в 1/3 почечных биопсий мононуклеарно-клеточных инфильтратов с неказеозными гранулемами в интерстиции, возникновение реакции гиперчувствительности замедленного типа после внутрикожной пробы с повреждающим лекарством, преобладание Т-лимфоцитов среди клеток инфильтрата. Иммунофлюоресцентные исследования в некоторых случаях острого ИН выявляют депозиты иммуноглобулинов и комплемента в интерстиции и на тубулярной базальной мембране, реже – линейное отложение IgG.

Клинические признаки острого лекарственного ИН разнообразны и неспецифичны, иногда это заболевание напоминают симптомы распространенной аллергии. В некоторых случаях первым клиническим признаком лекарственного острого ИН бывает повторная волна лихорадки после успешного лечения инфекции антибиотиками, часто в сочетании с эозинофилией, кожными высыпаниями. При этом характерны гематурия, протеинурия, обычно умеренная, редко превышающая 2 г в сутки,

отмечаются снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение уровня креатинина; олигурия встречается редко, чаще – полиурия. Острая почечная недостаточность – один из основных и наиболее постоянных признаков острого ИН – выявляется одновременно с мочевым синдромом. Существенным диагностическим признаком является снижение канальцевых функций. В первую очередь следует обращать внимание на выраженное снижение относительной плотности мочи. Описаны почечный несахарный диабет, почечный канальцевый ацидоз, гипонатриемия из-за потери натрия и гиперкалиемия вследствие нарушения экскреции калия при метициллиновом ИН. С рифампицином связывают такие канальцевые расстройства, как повышение экскреции калия и мочевой кислоты с соответствующим снижением уровня этих веществ в крови, глюкозурию. Тетрациклины с истекшим сроком годности, а также гентамицин могут вызывать синдром Фанкони – комплексную канальцевую дисфункцию [7].

Представляем клинический разбор случая развития острого интерстициального нефрита на фоне бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных препаратов.

Больной Ш., 63 года, поступил на обследование в кардиологический центр поликлиники СКАЛ ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» 23.04.2015 с жалобами на повышение артериального давления (АД) до 220/110 мм рт. ст., отеки нижних конечностей, боли и деформацию суставов кистей, стоп, локтевых, коленных суставов, общую слабость.

Из анамнеза заболевания выяснено, что повышение АД до 150/100 мм рт. ст. беспокоило пациента с 58 лет. Он ничего не принимал, к врачу не обращался. Ухудшение обнаружилось в последний месяц, появились отеки, слабость, резкое повышение АД. В поликлинике по месту жительства были назначены периндоприл – 5 мг в сутки, индапамид – 1,25 мг в сутки, моксонидин – 0,4 мг в сутки, торасемид – 10 мг в сутки, однако отеки и повышение АД сохранялись.

Из анамнеза жизни больного удалось установить, что свыше 25 лет страдает подагрой, аллопуринол не принимал из-за аллергической реакции на данный препарат. Последние 6–7 лет заболевание приняло агрессивный характер, появились гигантские тофусы в области локтевых сумок, суставов кистей и стоп, периодически тофусы вскрывались самостоятельно, иногда их вскрывал хирург поликлиники. Последние полгода пациент бесконтрольно принимал диклофенак в таблетках по 25 мг 1–3 раза в день практически ежедневно.

Пациент находится на пенсии, до 55 лет жил на Дальнем Востоке, работал слесарем. Наследственность не отягощена. Вредные привычки отрицает.

При объективном исследовании: рост – 173 см, вес – 80 кг, индекс Кетле – 26,7 кг/м². Сердечные тоны нормальной звучности, шумы сердца не выслушиваются. Пульс – 78 ударов в минуту, удовлетворительных качеств. Артериальное давление (АД) на правой и левой руке – 200/110 мм рт. ст. Отеки нижних конечностей – до верхней трети голени. Множественные тофусы в области локтевых сумок, суставов кистей и стоп.

Были проведены лабораторные исследования. В общем анализе крови выявлены признаки нормохромной анемии (эритроциты – 3,5 Т/л (норма 4,2–5,7 Т/л), гемоглобин – 9,5 г/дл (норма 13,0–17,2 г/дл)), повышение СОЭ (метод Вестергрена) – до 86 мм/ч (норма 1–20 мм/ч). В общем анализе мочи выявлено: удельный вес на нижней границе нормы – 1015, протеинурия – 5,23 г/л, глюкозурия – 3 ммоль/л, лейкоциты 3–5 в поле зрения, эритроциты 3–5 в поле зрения, гиалиновые цилиндры 3–5 в поле зрения, цилиндры зернистые единичные в поле зрения, оксалаты +.

Из биохимических показателей – повышен уровень креатинина до 279,5 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации – 20 мл/мин/1,73м² по формуле СКД-ЕРІ, что соответствует 4-й стадии хронической болезни почек (ХБП)). Повышен уровень общего холестерина

до 6,0 ммоль/л, мочевой кислоты – до 700 мкмоль/л (норма 0–420 мкмоль/л), глюкозы (венозной) – до 8,21 ммоль/л (норма 3,1–6,4 ммоль/л), С-реактивный белок (СРБ) – до 99 мг/л (норма 0–5 ммоль/л), ферритина – до 461,7 нг/мл (норма 30–400 нг/мл), калия – до 5,8 ммоль/л (норма 3,3–5,4 ммоль/л). Суточная протеинурия составила 2,325 г. Общий белок в крови был снижен до 62 г/л (норма 64–83 г/л) за счет альбуминов.

На ЭКГ – ритм синусовый, 78 в минуту, горизонтальное положение электрической оси, увеличение левого предсердия, признаки гипертрофии левого желудочка с изменениями в его миокарде.

При проведении эхокардиографии были выявлены признаки дилатации левого предсердия, незначительного содержания жидкости в полости перикарда.

При проведении триплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлены нарушение дифференциации на слои и утолщение интимы-медии до 1,1 мм, в бифуркациях обеих общих сонных артерий обнаружены атеросклеротические бляшки со стенозом справа до 40 %, слева – до 30–35 %.

На УЗИ почек было зафиксировано, что контур почек имел неровный волнистый характер, в паренхиме почек с обеих сторон лоцировались гиперэхогенные включения до 1–2 мм без акустической тени, в нижней группе чашечек левой почки был выявлен плоский конкремент – 7 мм с акустической тенью.

Осмотрен ревматологом, установлен диагноз: подагра, тофусная форма, тяжелое хроническое течение, полиартрит с поражением межфаланговых суставов кистей, стоп, коленных, локтевых суставов, гигантские тофусы локтевых сумок. ФН 3 фк.

Пациент осмотрен эндокринологом, установлен диагноз: сахарный диабет, 2-й тип, впервые выявленный.

Сочетание клинических (жалобы, анамнез, объективный осмотр), лабораторных и инструментальных данных, заключений консультантов позволило установить следующий основной диагноз:

Гипертоническая болезнь, II стадия, 3-я степень: атеросклероз сонных артерий. Риск 4. Гиперхолестеринемия.

Сопутствующий диагноз: подагра, тофусная форма, тяжелое хроническое течение, полиартрит. ФН 3 фк. Сахарный диабет, 2-й тип, впервые выявленный. Нефропатия сложного генеза (подагрическая, диабетическая, гипертоническая). Острый интерстициальный нефрит лекарственного генеза (на фоне приема диклофенака), мочекаменная болезнь (МКБ), конкремент левой почки. ХБП С4 (СКФ 20 мл/мин/1,73 м²). Нефротический синдром. Нормохромная анемия хронических заболеваний.

Было назначено лечение, включающее в себя диетические рекомендации по поводу артериальной гипертензии, подагры, сахарного диабета и нефротического синдрома, диклофенак был отменен. В качестве гипотензивной и гиполипидемической терапии, а также для коррекции электролитных нарушений больному были назначены лозартан – 50 мг два раза в сутки, лерканидипин – 20 мг в сутки, торасемид – 5 мг утром, розувастатин. По рекомендации ревматолога в связи с непереносимостью аллопуринола и наличием противопоказаний к лечению бензбромароном и фебуксостатом был назначен урисан – 550 мг два раза в сутки, для купирования артритов принимал метилпреднизолон – 4 мг по схеме.

На фоне лечения и отмены диклофенака состояние больного улучшилось. Удалось добиться снижения АД до 130–140/90 мм рт. ст., значительного уменьшения отеков и выраженности суставного и нефротического с синдрома. Нормализовался уровень калия крови, почти в два раза снизилась концентрация белка в моче (с 5,23 до 2,23 г/л). Больной был поставлен на учет нефролога, ревматолога.

Через 8 месяцев в декабре 2016 г. больной поступил на контрольное обследование к ревматологу кардиологического центра поликлиники СКАЛ.

Были проведены лабораторные исследования. В общем анализе крови признаков анемии не выявлено (эритроциты – 4,6 Т/л (норма 4,2–5,7 Т/л), гемоглобин – 13,2 г/дл (норма 13,0–17,2 г/дл)), СОЭ (метод Вестергрена) не повышено – 14 мм/ч (норма 1–20 мм/ч). В общем анализе мочи удельный вес был снижен до 1010, белок и глюкоза не обнаружены, лейкоциты и эритроциты единичные в поле зрения.

Из биохимических показателей уровень креатинина существенно снизился – с 279,5 до 100 мкмоль/л (расчетная скорость клубочковой фильтрации повысилась с 20 до 68 мл/мин/1,73 м² по формуле СКД-ЕРІ, что соответствует 2-й стадии ХБП), повышен уровень общего холестерина до 5,8 ммоль/л, так как больной не принимал статины, понизился уровень мочевой кислоты с 700 до 567 мкмоль/л (норма 0–420 мкмоль/л), СРБ – до 15,61 мг/л (норма 0–5 ммоль/л), нормализовался уровень венозной глюкозы (4,43 ммоль/л, норма 3,1–6,4 ммоль/л) и калия (4,61 ммоль/л, норма 3,3–5,4 ммоль/л).

Таким образом, был подтвержден лекарственный генез острого интерстициального нефрита, обусловленного бесконтрольным приемом диклофенака. На фоне отмены причинного препарата полностью регрессировали нефротический и мочевой синдром, проявления анемии, существенно увеличилась скорость клубочковой фильтрации.

Однако УЗИ почек позволило выявить, что течение МКБ усугубилось, вероятно, за счет урикозурического действия урисана. Справа в нижней группе чашечек был выявлен еще один конкремент размером 4 мм, слева размер конкремента увеличился до 15 мм.

В связи с улучшением фильтрационной функции почек и наличием аллергии на аллопуринол пациенту показан прием урикоостатического

препарата фебуксостата в дозе 80 мг в сутки. Однако в настоящее время этот препарат в России не зарегистрирован.

Обсуждение

Критериями диагностики острого лекарственного ИН являются:

- временная связь с приемом лекарств;
- умеренный мочевого синдром с протеинурией, преобладание эритроцитов в осадке мочи;
- большая частота разнообразных канальцевых расстройств, среди которых в 100 % случаев встречается концентрационный дефект;
- белковые сдвиги в виде увеличения СОЭ, гипопроteinемии и гипергаммаглобулинемии;
- анемия;
- могут быть внепочечные проявления в виде лихорадки, кожного синдрома, а также поражения печени.

Лечение состоит из немедленной отмены лекарственного препарата, приведшего к поражению почек. При отсутствии эффекта через 2–3 дня назначают глюкокортикоиды (60–80 мг преднизолона в сутки).

При достаточно быстром установлении диагноза после отмены аллергизирующего препарата обычно наступает выздоровление; случаи хронизации редки, период обратного развития может быть очень продолжительным. У пациента удалось добиться существенного улучшения функции почечных канальцев. В запущенных случаях, при длительном беспорядочном лечении (обычно антибиотиками, назначаемыми из-за персистирующей лихорадки) острый лекарственный ИН может принимать хроническое течение [6, 7]

В то же время профилактика и лечение лекарственных нефропатий остаются серьезной проблемой современной нефрологии, значимость которой возрастает из-за неконтролируемого потребления лекарственных

средств по собственной инициативе пациентов без участия медицинского персонала.

Список литературы

1. *Bellomo R.* // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2006. – Vol. 12, № 6. – P. 557–560.
2. *Громько В. Н.* Лекарственные нефропатии / В. Н. Громько, В. С. Пилотович // *Медицинские новости.* – 2016. – № 6. – С. 49–52.
3. *Anushree C. Shirali A. C. et al.* // *Int. J. Nephrol. Renovasc. Disease.* – 2014. – № 7. – P. 457–468.
4. *McCarberg B., Gibofsky A.* // *Clin. Ther.* – 2012. – Vol. 34, № 9. – P. 1954–1963.
5. *Lucena M. I., Andrade R. J., Cabello M. R. et al.* // *J. Hepatol.* – 1995. – Vol. 22, № 2. – P. 189–196.
6. *Тареева И. Е.* Тубулоинтерстициальные нефропатии / И. Е. Тареева, С. О. Андросова // *Нефрология*; под ред. И. Е. Тареевой. – 1995. – Т. 2. – С. 101–109.
7. *Тареева И. Е.* Лекарственные поражения почек / И. Е. Тареева, А. Ю. Николаев, С. О. Андросова // *Нефрология*, под ред. И. Е. Тареевой, 1995. – Т. 2. – С. 299–312.