

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ РАЗВИТИЯ ОСТРОГО ЛЕКАРСТВЕННОГО ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА НА ПРЕПАРАТ ДЕ-НОЛ

К.В.Суслова, О. Б. Поселюгина

ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России

АКТУАЛЬНОСТЬ

Лекарственное поражение почек является одной из актуальных проблем современной нефрологии. В основе такой патологии лежит развитие тубулоинтерстициального нефрита (ТИН). Как правило, острый ТИН является основной причиной «почечной недостаточности неустановленной этиологии» с сохраненным диурезом и нормальными размерами почек [1–5, 8]. Под ТИН понимают клинический синдром, обычно ассоциируемый с развитием острого повреждения почек и характеризующийся воспалением почечного интерстиция и канальцев, что приводит к развитию тубулиты [1–8]. Гломерулы и сосудистый аппарат почек обычно не претерпевают существенных изменений. Реальный диагноз острого ТИН базируется на результатах прижизненного морфологического исследования почек [8–10]. Заболевание почек с поражением исключительно канальцев и интерстиция составляет 20–40% случаев хронической почечной недостаточности (ХПН) и в 10–25% становится причиной острой почечной недостаточности (ОПН). Так, по данным С.С. Наст (2017), ОТИН встречается в 5–27% почечных биоптатов у больных с острым повреждением почек. При этом 70–90% случаев обусловлены применением лекарств [12]

Почти все острые ТИН вызваны реакциями гиперчувствительности к лекарствам и не опосредованы прямой токсичностью [1–4]. Хотя любое лекарственное средство потенциально может вызвать реакцию гиперчувствительности, затрагивающую почку, наиболее частыми являются следующие агенты: антибиотики (например, пенициллины, цефалоспорины, сульфаниламиды, хинолоны), нестероидные противовоспалительные средства, диуретики (например, тиазиды, фуросемид), аллопуринол, фенитоин, рифампицин, интерферон альфа, ингибиторы протонной помпы и другие [2].

Особую группу риска составляют пожилые пациенты, в лечении которых часто используют сочетание антибактериальных, нестероидных, противовоспалительных групп препаратов. У таких больных в связи с большой длительностью применения лекарств часто наблюдаются хронические формы ТИН. Среди пациентов с анальгетической нефропатией преобладают лица женского пола.

По некоторым данным, более чем в 30% случаев тубулоинтерстициальный нефрит клинически не диагностируется, а выявляется только в ходе морфологического исследования биоптатов почки [5, 6].

Таким образом, не вызывает сомнения, что ТИН встречается чаще, чем диагностируется. Вовремя распознанный и пролеченный острый ТИН, является

важной мерой профилактики развития хронической болезни почек.

Согласно клиническим рекомендациям по ведению пациентов с острым ТИН [1–3, 7, 8] обследование включает в себя клинический анализ крови, общий анализ мочи (отмечают снижение относительной плотности мочи, ее щелочную реакцию, возможны эритроцитурия, «стерильная» (без бактериурии) лейкоцитурия, протеинурия менее 3 г/сутки); биохимический анализ крови (повышение уровня креатинина); пробу Зимницкого (снижение относительной плотности мочи, преобладание ночного диуреза над дневным); определение СКФ по формуле $CDK-EPI$. Из визуализирующих методов исследования – ультразвуковое исследование почек; компьютерную томографию почек; нефробиопсию (не показана при доброкачественном, типичном течении).

Диагноз острого интерстициального нефрита у взрослых ставится на основе совокупности признаков: развитие почечной недостаточности, часто – при идентификации возможного этиологического фактора (употребление лекарственных препаратов); острое начало (через 3–5 дней после возможного воздействия этиологического фактора); отсутствие фазы олигоанурии (чаще); наличие мочевого синдрома (протеинурии, гематурии); гипозиостенурия до развития почечной недостаточности; рост уровня креатинина на фоне сохраненного диуреза или полиурии; отсутствие гиперкалиемии, характерной для острой почечной недостаточности [1–3, 7, 8].

Терапия острого ТИН заключается прежде всего в отмене лекарственного препарата, вызвавшего нефропатию; коррекции водно-электролитных расстройств; антиагрегантной терапии; глюкокортикостероиды, как правило, не назначаются. Их применение целесообразно, если почечная недостаточность сохраняется более 7 суток с момента отмены препарата. Преднизолон назначают в высокой дозе короткими курсами [8]. У больных с артериальной гипертензией проводится антигипертензивная терапия. С этой целью наиболее показаны ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II. Также назначают блокаторы медленных кальциевых каналов [5, 8, 10, 12].

Одним из лекарственных препаратов, в механизме действия которого отмечена нефротоксичность, является Де-нол. Он представляет собой комплекс, содержащий сложную органическую соль висмута. Выпускается в виде таблеток. Механизм его действия основан на образовании защитной пленки на слизистой оболочке желудочно-кишечного тракта, что уменьшает раздражение язвенной поверхности и оказывает бактерицидное действие. Основными показаниями для назначения препарата Де-нол является лечение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а также гастритов и дуоденитов. В целом этот препарат хорошо переносится пациентами, однако необходимо учитывать потемнение кала и обратимое обесцвечивание языка. Среди побочных реакций отмечены аллергические, диспептические, поражение центральной нервной системы. Длительное лечение с высокими дозировками опасно развитием нефропатии [9].

В связи с этим фактом целью нашего исследования является разбор клинического случая лекарственной нефропатии, развившейся на

приемпрепарата Де-нол, освещение подходов к диагностике и лечению данной патологии.

МАТЕРИАЛИ МЕТОДЫ

Был проведен анализ современной медицинский литературы, клинических рекомендаций по лекарственному ТИН, а также разбор медицинской карты пациентки нефрологического отделения ГБУЗ ОКБ г. Твери.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентка Б.Н.Е., 53 лет, врач по образованию, была госпитализирована в нефрологическое отделение ОКБ с жалобами на боли в эпигастрии, ощущение урчания и вздутия в животе, неоформленный стул до 2–3 раз за сутки, боли в пояснице с обеих сторон, тошноту.

Заболевание, со слов пациентки, развивалось быстро. В течении нескольких дней появились боли в горле, с увеличением миндалин и появлением налета на них. На следующий день появились жалобы на головные боли, тошнотусвязанные спонизженнымицифрамиартериального давления (АД) до 90/60 мм.рт.ст. На фоне однократной инъекции дексаметазона 8 мг в мышцу, показатели АД нормализовались, однако появились боли в эпигастрии, возникло нарушение стула. Пациентка самостоятельно начала принимать Де-нол по 2 таблетки 2 раза в день. На четвертый день от начала его приема появились отеки на лице, уменьшилось количество отделяемой мочи за сутки. При обследовании в поликлинике по месту жительства в биохимическом анализе крови было отмечено повышение уровня креатинина до 889,5 мкм, мочевины до 21,6 мкм. Указанное состояние было расценено как развившаяся острая почечная недостаточность, и на 6-й день заболевания, пациентка была госпитализирована в нефрологическое отделение для дальнейшего обследования и лечения.

При поступлении состояние пациентки было относительно удовлетворительным. Телосложение правильное, удовлетворительного питания. Отечность лица, пастозность нижней трети голеней и стоп. Пульс 80, ритмичный. АД составило 160/90 мм.рт.ст. Живот мягкий, слегка болезненный в эпигастрии. Почки не пальпировались, диурез был сохранен до 1000 мл за сутки.

Для уточнения диагноза пациентке было проведено лабораторно-инструментальное обследование.

В клиническом анализе крови отмечалась нормохромная анемия легкой степени, анизоцитоз, полихромазия, незначительная тромбоцитопения ($167 \cdot 10^9/\text{л}$), эозинопения, ускорение СОЭ до 27 мм/час.

В общем анализе мочи выявлялась незначительная протеинурия (до 0,06 г/л), плоский эпителий в большом количестве, лейкоцитурия (2–4).

В биохимическом анализе крови при поступлении выявлялась гиперазотемия (мочевина – 24,8 ммоль/л, креатинин – 756,0; в динамике до – 891 мкмоль/л), показатели электролитов соответствовали норме.

Проводились также и инструментальные исследования. Так, по данным

ультразвукового исследования почек выявлялись диффузные изменения в паренхиме почек с некоторым увеличением их размеров, а именно правая почка – длина 130 мм, ширина 58 мм; у левой 135 мм и 60 мм соответственно. Толщина паренхимы почек составила 14–17 мм.

На электрокардиограмме зарегистрирована синусовая брадикардия (частота сердечных сокращений 55 в минуту), горизонтальная электрическая ось сердца, признаки перегрузки левого желудочка.

Проведенная эзофагогастродуоденоскопия, выявила наличие эзофагита, смешанного гастрита, дуодено-гастрального рефлюкса и косвенные признаки холецисто-панкреатита.

Протокол проведенной эхокардиографии отражал наличие незначительной гипертрофии базального отдела межжелудочковой перегородки, диастолическую дисфункцию левого желудочка, сохраненную фракцию выброса.

Учитывая, что в дебюте заболевания у пациентки имелись жалобы на боли в эпигастрии, по поводу которых она принимала Де-нол, она была осмотрена гастроэнтерологом, был выставлен диагноз: эзофагит 1 степени. Хронический гастродуоденит, обострение. Жировой гепатоз. Липоматоз поджелудочной железы.

Учитывая быстрое нарастание креатинина крови пациентка была осмотрена нефрологом отделения гемодиализа, по его заключению лечение гемодиализом не было показано.

По совокупности лабораторно-инструментальных данных был сформулирован клинический диагноз. Основное заболевание: острый тубулоинтерстициальный, лекарственный нефрит (вероятнее всего развившейся на прием препарата Де-нол). Осложнения: острая почечная недостаточность, средней степени тяжести. Сопутствующий диагноз: артериальная гипертензия II стадии, 2 степени, риск высокий. Гастроэзофагеальный рефлюксная болезнь: эзофагит 1 степени. Хронический гастродуоденит, обострение. Жировой гепатоз. Липоматоз поджелудочной железы.

В нефрологическом отделении пациентке была начата консервативная терапия, включающая в себя отмену препарата Де-нол, проводилась гипотензивная терапия (амлодипин 5 мг внутрь, ежедневно), бисопролол (5 мг внутрь, ежедневно); эуфиллин (2,4 % – 10,0 в/в капельно в 250 мл физиологического раствора 2 раза в день ежедневно), омепразол (40 г в/в капельно в 100 мл физиологического раствора перед введением дексаметазона), дексаметазон 16 мг в/в капельно в 250 мл физиологического раствора ежедневно с постепенным снижением дозы до полной отмены), преднизолон (20 мг перорально через неделю от начала лечения в стационаре).

На фоне проводимого лечения наблюдалось улучшение самочувствия и положительная динамика лабораторных показателей.

При выписке из стационара в биохимическом анализе крови отмечено значительное снижение креатинина до 159,2 мкмоль/л и мочевины до 10,7 ммоль/л. В клиническом анализе крови – нормализация гемоглобина,

эритроцитов и тромбоцитов, снижение СОЭ до 16 мм/ч. В общем анализе мочи – незначительная протеинурия (0,03 г/л). Амбулаторно было рекомендовано принимать антиагреганты (курантил) в течение месяца.

Через месяц после выписки из стационара у пациентки отмечена нормализация показателей креатинина и мочевины крови, что свидетельствовало о восстановлении функции почек и выздоровлении ее от острого ТИН.

Таким образом, у данной пациентки на фоне самостоятельного приема лекарственного препарата Де-нол, развилась ОПН с высокими показателями мочевины и креатинина, заболевание эффективно купировано проводимым лечением, включающим назначение короткого курса глюкокортикостероидов.

Представленный в данной статье клинический случай включил в себя основные клинические проявления острого лекарственного ТИН, а именно, развитие почечной недостаточности на прием препарата Де-нол, острое начало (через 4 дня после начала лечения Де-нолом); отсутствие фазы олигоанурии; наличие мочевого синдрома (протеинурии); рост уровня креатинина на фоне сохраненного диуреза; отсутствие гиперкалиемии, характерной для острой почечной недостаточности.

Данный клинический разбор демонстрирует опасность самостоятельного, бесконтрольного приема очень распространенного и часто используемого в схемах лечения язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки препарата Де-нол. Учитывая данное наблюдение за пациенткой хочется акцентировать внимание, в первую очередь, терапевтов на более вдумчивый анализ возможных побочных действий лекарств, особенно если они обладают нефротоксичностью. Контроль за показателями мочевины и креатинина крови при появлении соответствующей ТИН симптоматике, позволит вовремя распознать данное осложнение от терапии, профилактировать наступление такого серьезного осложнения, как острая почечная недостаточность. Это касается и назначения других лекарственных средств, прежде всего антибиотиков, ненаркотических анальгетиков, НПВП, китайских травяных сборов, включающих растения рода *Aristolohia*. применяемых для лечения ожирения и прочих средств, обладающих нефротоксичными свойствами.

Можно полагать, что анализ данного клинического случая улучшит осведомленность врачей о данной патологии и позволит своевременно распознавать и начинать лечение острого ТИН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю. Г., Глыбочко П. В., Пушкарь Д. Ю.// клинические рекомендации по диагностике и лечению острой почечной недостаточности // Российское общество урологов. – 2014.
2. Андросова С.О., Никулина Е.Н. Острый тубулоинтерстициальный нефрит у больной с анальгетической нефропатией. Практикующий врач. –1997.– 1.– с. 20–21.
3. Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) Российской Федерации // Острый и хронический тубулоинтерстициальный нефрит//

- клинические рекомендации для врачей общей практики.– 2014.
4. Батюшин М.М., Повилайте П.Е. Клиническая нефрология. Руководство. – Элиста: ЗАОр НПП «Джангар», 2009. 656с.
 5. Дядык А.И., Куглер Т.Е. Лекарственный острый тубулоинтерстициальный нефрит. // Альманах клинической медицины. – 2017.– № 45(7). – с. 586–98.
 6. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. Руководство для врачей. –М.–Медицина, 2003. – с. 313.
 7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению острого тубулоинтерстициального нефрита (проект). Разработчик: Научное общество нефрологов России. Рабочая группа: Шилов Е.М. Батюшин М.М. – 2015. – с.17.
 8. Поселюгина О.Б. Анальгетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. // Кубанский научный медицинский вестник. – 2019. – № 26(2). – с. 191–201.
 9. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов пищеварения: Рук. для практикующих врачей / В.Т. Ивашкин, Т.Л. Лапина и др. ; Под общ. ред. В.Т. Ивашкина. – М.:Литтерра, 2003.– С.751–754.
 10. Bomback A.S., Markowitz G.S. Increased prevalence of acute interstitial nephritis: more disease or simply more detection? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(1):16–18.
 11. Biruh T. Workeneh, Mahendra Agraharkar, Rajiv Gupta // *Acute Kidney Injury.* – 2018.
 12. Nast C. C. Medication-induced interstitial nephritis in the 21st century. // *Adv Chronic Kidney Dis.* 2017.–24(2). – p. 72–9.