

**НПВП АССОЦИИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У БОЛЬНЫХ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА****Н. М. Умурова, Ш. А. Наимова**

Бухарский государственный медицинский институт, Бухара, Узбекистан

Ключевые слова: нефропатия, хроническая болезни почек, ревматоидный артрит, нестероидные противовоспалительные средства.

Таянч сўзлар: нефропатия, сурункали буйрак касалликлари, ревматоидли артрит, яллиғланишга қарши ностероид дори воситалари.

Keywords: nephropathy, chronic kidney disease, rheumatoid arthritis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Поражение почек - частое явление у пациентов с ревматологическими заболеваниями и может развиваться либо из-за самого заболевания или вторичного к лекарствам, используемым при лечении. Распространенность почечного поражения и его степень тяжести зависит от основного заболевания, а также от агрессивности терапии. Для большинства ревматологических болезней, поражение почек предвещает плохой прогноз и требует агрессивного иммуносупрессивного лечения. Таким образом, важно диагностировать и лечить их на ранней стадии. С другой стороны, сгруппировать НСПС по большему или меньшему неблагоприятному влиянию на почки почти невозможно – сравнительных научных исследований очень мало. Но можно утверждать, что практически у всех НСПС (в т. ч. селективных ингибиторов ЦОГ–2) описаны побочные действия на почки. Важно добавить, что и другие обезболивающие препараты, например, ацетаминофен (всем известный как парацетамол), в отдельных случаях могут вызвать почечную недостаточность.

РЕВМАТОИДЛИ АРТРИТ БЕМОРЛАРДА ЯҚНД БИЛАН АССОЦИРЛАНГАН НЕФРОПАТИЯ**Н. М. Умурова, Ш. А. Наимова**

Бухоро давлат тиббиёт институти, Бухоро, Ўзбекистон

Буйрак шикастланиши ревматологик касалликларга чалинган беморларда тез-тез учрайдиган ҳодиса бўлиб, касалликнинг ўзи ёки даволанишда ишлатиладиган дориларга боғлиқ ҳолда ривожланиши мумкин. Буйрак шикастланишининг тарқалиши ва унинг оғирлиги асосий касалликда кечувчи жараёнларга, шунингдек даволовчи терапиянинг агрессивлигига боғлиқ. Кўпгина ревматологик касалликлар учун буйрак шикастланиши ёмон оқибатни келтириб чиқаради ва иммуносупрессив даволанишни талаб қилади. Шундай қилиб, буйрак зарарланиши билан кечувчи ревматологик касалликларни эрта ташхислаш ва даволаш муҳимдир. Бошқа томондан, ЯҚНДни буйракларга катта ёки кам нажўъя таъсирига қараб гуруҳлаш деярли мумкин эмас - қиёсий илмий тадқиқотлар жуда кам. Аммо деярли барча ЯҚНД (шу жумладан селектив ЦОГ–2 ингибиторлари) буйракларга салбий таъсир қилади, деб таъкидлаш мумкин. Шуни қўшимча қилиш керакки, бошқа оғриқ қолдирувчи воситалар, масалан, ацетаминофен (хаммага парацетамол деб танилган) воситаси баъзи ҳолларда буйрак етишмовчилигини келтириб чиқариши мумкин.

NSAID-ASSOCIATED NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS**N. M. Umurova, Sh. A. Naimova**

Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

Kidney damage is a common occurrence in patients with rheumatologic diseases and can develop either due to the disease itself or secondary to the drugs used in the treatment. The prevalence of renal damage and its severity depends on the underlying disease, as well as on the aggressiveness of therapy. For most rheumatologic diseases, kidney damage portends a poor prognosis and requires aggressive immunosuppressive treatment. Thus, it is important to diagnose and treat them early. On the other hand, it is almost impossible to group NSBNs according to the greater or lesser adverse effect on the kidney - there are very few comparative scientific studies. But it can be argued that practically all NSPS (including selective COX-2 inhibitors) have side effects on the kidneys. It is important to add that other pain relievers, such as acetaminophen (known to all as paracetamol), in some cases can cause kidney failure.

Введение. Ревматоидный артрит (РА) связан с повышенным риском смерти. Этот риск повышается при тяжелом РА, что определяется наличием выраженного повреждения суставов, функциональных ограничений, инвалидности, вне артикулярного заболевания и положительности ревматоидного фактора [1,2]. Поскольку РА—это заболевание, связанное с суставами, которое у большинства пациентов не влияет на внутренние органы, его повышенная смертность ставит под сомнение причину смерти. Фактически, пациенты с РА умирают от множества заболеваний [3,5]. Бремя сопутствующих заболеваний или сопутствующую

щих заболеваний также выше, чем ожидалось, по сравнению с людьми того же возраста и пола без РА.

Почки—один из наиболее часто поражаемых органов у пациентов с ревматологическими заболеваниями. Поражение почек может быть вызвано либо прямым воздействием болезни или в результате осложнений применяемой терапии. Почечные проявления могут варьироваться от бессимптомного нарушения мочевыделения, до серьезного осложнения, которые приводят к хронической почечной недостаточности [4,7]. Однако в большинстве случаев ревматологические заболевания, осложненные поражением почек, нуждаются в иммуносупрессивной терапии и при этом наблюдается более высокая заболеваемость и смертность. Нефролог наряду с ревматологами играет ключевую роль в ведении таких пациентов не только в установлении диагноза и введение соответствующих методов лечения в острой стадии заболевания, а также при лечении долгосрочных осложнений как хроническая болезнь почек (ХБП). С другой стороны, у пациентов с ХБП могут развиваться ревматологические симптомы, которые следует дифференцировать от первичного ревматологического заболевания.

Почечное вовлечение является прямым действием ревматологического заболевания. Это, безусловно, самая частая причина поражения почек при ревматологических заболеваниях. Воспалительный процесс может вовлекать разные отделы почек. Некоторые заболевания преимущественно поражают клубочки (например, волчаночный нефрит), в то время как другие влияют на малые (васкулит мелких сосудов) или крупные сосуды (артериит Такаясу) почек, а при некоторых заболеваниях поражается преимущественно интерстициальный отдел (например, первичный Синдром Шегрена). Иногда поражение почек является следствием длительного хронического воспалительного состояния этих заболеваний (например, вторичный амилоидоз или ускоренный атеросклероз) [1,2,8].

Учитывая хроническое течение этих заболеваний, эти пациенты часто получают лечение несколькими препаратами в течение длительного времени, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), модифицирующие заболевание противоревматические лекарства (DMARD) и биологические агенты, все из которых потенциально могут повлиять на почки [7,9].

Нестероидные противовоспалительные препараты благодаря отличным противовоспалительным и обезболивающим свойствам, это одни из наиболее часто используемых препаратов в ревматологической практике. НПВП действуют как ингибиторы циклооксигеназы и ингибируют простагландины E₂ и I₂, которые являются сильнодействующими вазодилаторами. Эти препараты потенциально могут вызвать резкое падение СКФ. Они также подавляют важное гомеостатическое действие простагландинов на толстую восходящую часть петли Генле и собирательные протоки, тем самым уменьшая медуллярный кровоток и вызывая апоптоз медуллярных интерстициальных клеток [6,10].

Воздействие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может привести к обратимому острому повреждению почек или терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП) из-за вазоконстрикции, канальцевого некроза и острого интерстициального нефрита, независимо от наличия в анамнезе почечного заболевания у человека. Хотя кумулятивная пожизненная доза неселективных НПВП, как сообщается, связана со снижением функции почек, мало что известно об эволюции функции почек при длительной терапии НПВП. Клинически очевидные события плохо предсказуемы и могут произойти спустя годы. Желудочно-кишечную токсичность НПВП можно в значительной степени преодолеть за счет одновременного применения ингибиторов протонной помпы и разработки применение селективных к циклооксигеназе 2 типа НПВП (коксибов), но неселективные НПВП и коксибы несут аналогичные статистические риски сердечно-сосудистых и почечных осложнений, как неселективные НПВП. В соответствии с определением противопоказаний к НПВП в сегодняшних практических руководствах очевидно, что НПВП часто используются с нарушением текущих рекомендаций по безопасности [1,5,10].

Пациенты с ревматоидным артритом (РА) обычно нуждаются в более широком применении НПВП, чем другие. Они подвержены повышенному риску нарушения функции почек и почечной недостаточности. Пациенты с РА должны регулярно наблюдаться на лабораторные параметры почек и других органов в связи с их повреждением при применении противоревматических (НПВП) препаратов.

Цель исследования. Изучить поражения почек у больных с ревматоидным артритом (РА), принимающие лечение базисными и нестероидными противовоспалительными препаратами.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось открытым сравнительным рандомизированным методом. В работу было включено 75 больных РА (48 женщин и 27 мужчин) которым проведено клиническое, инструментально-лабораторное обследование в Бухарском Областном Многопрофильном Медицинском Центре в отделении ревматологии. Контрольную группу составили 20 практически здоровых испытуемых, сопоставимых по возрасту и полу. Диагноз РА устанавливался на основании диагностических критериев Американской коллегии ревматологов (1987). Все больные разделены на принимающие селективные и неселективные НПВП (Таблица 1). Для оценки функционального состояния почек у всех пациентов определялся креатинин сыворотки крови, СКФ, выполнялся общий анализ мочи, суточная протеинурия. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) рассчитывалась по формуле MDRD (Modification of Diet in Renal Disease Study). Степень активности РА диагностировали по индексу DAS28, с использованием показателя СРБ в крови, в соответствии с критериями EULAR, высокую активность диагностировали при уровне $\text{DAS28} > 5,1$, умеренную активность болезни – при $3,2 \leq \text{DAS28} \leq 5,1$, низкую – при $\text{DAS28} \leq 3,2$. Определялась клиническая и рентгенологическая стадия по Steinbrocker, учитывалось наличие системных проявлений. Пациенты исследования исключались при наличии данных, подтверждающих наличие инфекционных, онкологических заболеваний, сахарного диабета 1 типа, сердечной недостаточности III-IV функциональных классов по классификации NYHA. Установлены статистически достоверные различия для всех групп ($p < 0,05$).

Все пациенты, взятые на обследование, были разделены на 2 группы в зависимости от группы препаратов, которые они принимали в течение болевых симптомов. Первую группу составили 40 пациентов, получавших неселективные препараты, содержащие парацетамол и

Таблица 1.

Характеристики пациентов с ревматоидным артритом

Характеристика	n	%
Женщины	48	64
Мужчины	27	36
Возраст		
45 – 50	25	33
50 – 60	50	67
Длительность РА		
<3 лет	12	16
4-7 лет	16	21
>7 лет	47	63
Активность РА		
Низкая	23	30
Умеренная	20	27
Высокая	32	43
Позитивность по АЦЦП, %	56	77,6
Применение НПВП у больных на момент включения в исследование:		
Селективные НПВП	35	47
Неселективные НПВП	40	53

диклофенак. Остальные 35 пациента получали селективные препараты, содержащие мелоксикам и нимесулид. Всем пациентам были выполнены креатинин, мочевины в крови, СКФ, общий анализ мочи, пробы Нечипоренко. Результаты сравнивали с двумя группами. При повторном сравнении вышеуказанных анализов через 6 месяцев было замечено, что состояние почечной дисфункции у пациентов, получавших неселективные противовоспалительные препараты, было более выраженным, чем в группе пациентов, получавших селективные нестероидные противовоспалительные препараты.

Вывод. Применение НПВП может вызвать неблагоприятные побочные действия не только на желудочно-кишечный тракт и сердечно-сосудистую систему, но и на почки. Фармакологическое действие НПВП зависит от дозы и продолжительности использования, что предрасполагает к поражению определенных органов, и вторыми, наиболее пораженными являются почки. Следовательно, это один из препаратов, который при длительном применении увеличивает заболеваемость, особенно у пожилых людей, поскольку они используют несколько других лекарств (базисные, глюкокортикоидные, гипотензивные), которые могут вызывать взаимодействия. У этих пациентов может развиваться повреждение почек, которое может быть временным или нет. Однако при длительном употреблении лекарств подвержены хроническому заболеванию почек, при этом риск побочных эффектов возрастает в 3-4 раза. Побочные действия НПВП на почки описаны у неселективных НПВП и селективных ингибиторов ЦОГ-2. НПВП не представляют большого вреда пациентам без заболеваний почек, молодым и без сопутствующих заболеваний. Однако из-за его дозозависимого эффекта следует проявлять большую осторожность при хроническом использовании этих агентов, поскольку это увеличивает шансы развития некоторой токсичности и заболеваемости. Агенты НПВП, селективные и неселективные, непосредственно влияют на функцию почек из-за ингибирования простагландинов и могут вызывать легкие и преходящие нарушения до хронического заболевания почек. Следовательно, показания для этого класса лекарств должны быть хорошо оценены, всегда проверяя соотношение риска и пользы, помимо учета конкретного пациента и потенциальных эффектов, вызванных его использованием.

Использованная литература:

1. Жигалов С.А., Марасаев В.В. Влияние селективности и периода полувыведения нестероидных противовоспалительных препаратов на развитие субклинического поражения почек. Современная ревматология. 2016;10(4):28-34.
2. Калюжина, М. И. Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом / М. И. Калюжина, Е. О. Бухарова, А. Ю. Шатута [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. — 2009. — № 8. — С. 51–54.
3. Каневская, М. З. К проблеме ревматоидной нефропатии /М. З. Каневская, В. А. Варшавский // Терапевтический архив. — 2003. — № 5. — С. 24–29.
4. Ребров, А. П. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом / А. П. Ребров, М. А. Тяпкина, Е. В. Волошинова // Лечащий врач. — 2012. — № 4. — С. 40–42.
5. Чельцов, В. В. НПВС-нефропатии / В. В. Чельцов // Клиническая нефрология. — 2011. — № 5. — С. 17–23.
6. Boltayev K.J., Naimova Sh.A. // Risk factors of kidney damage at patients with rheumatoid arthritis// WJPR (World Journal of Pharmaceutical Research) Vol 8, Issue 13, 2019.
7. Evans JM, McGregor E, McMahon AD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. QJM 1995; 88:551–7.
8. Moller B, Pruijm M, Adler S, Scherer A, Villiger PM, Finckh A (2013) Chronic NSAID use and long-term decline of renal function in a prospective rheumatoid arthritis cohort study. Ann Rheum Dis, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204078.
9. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. N Engl J Med 1994; 331:1675–9.
10. Toto RD, Anderson SA, Brown-Cartwright D, et al. Effects of acute and chronic dosing of NSAIDs in patients with renal insufficiency. Kidney Int 1986; 30:760–8.