

УДК 616.61-002-036:615.276

МЕТОДЫ РАННЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ ХРОНИЧЕСКОГО ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО НЕФРИТА, ИНДУЦИРОВАННОГО ПРИЁМОМ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

© 2013 г. Л.А. Дударева, М.М. Батюшин, Д.С. Цветков

Дударева Лариса Андреевна – преподаватель, кафедра пропедевтики внутренних болезней, Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022, e-mail: drdudareva@mail.ru.

Dudareva Larisa Andreevna – Lecturer, Department of Propaedeutics of Internal Illnesses, Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, e-mail: drdudareva@mail.ru.

Батюшин Михаил Михайлович – доктор медицинских наук, профессор, проректор по научной работе, Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022, e-mail: okt@rostgmu.ru.

Batyushin Mikhail Mikhailovich – Doctor of Medical Science, Professor, Vice-Rector, Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, e-mail: okt@rostgmu.ru.

Цветков Дмитрий Сергеевич – аспирант, кафедра внутренних болезней № 1, Ростовский государственный медицинский университет, пер. Нахичеванский, 29, г. Ростов н/Д, 344022, e-mail: okt@rostgmu.ru.

Tsvetkov Dmitriy Sergeevich – Post-Graduate Student, Department of Internal Illnesses № 1, Rostov State Medical University, Nakhichevanskiy Lane, 29, Rostov-on-Don, 344022, e-mail: okt@rostgmu.ru.

Обсуждается роль современных методов определения специфических ферментов мочи у пациентов, страдающих хроническим тубулоинтерстициальным нефритом, индуцированным приёмом нестероидных противовоспалительных препаратов с целью ранней диагностики и профилактики хронической патологии почек.

Ключевые слова: хронический тубулоинтерстициальный нефрит, энзимурия, нестероидные противовоспалительные препараты.

The role of modern methods urinary excretion of specific renal tubular enzymes in patients treated chronic tubulointerstitial nephritis induced of nonsteroidal antiphlogistic drugs for the purpose of early diagnostics and prevention of chronic pathology of kidneys.

Keywords: chronic tubulointerstitial nephritis, enzymuria, nonsteroidal antiphlogistic drugs.

Применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) длительно и в высоких дозах способно вызывать развитие хронического тубулоинтерстициального нефрита (ХТИН) [1]. Исследования по данному вопросу в России малочисленны и часто ограничиваются описанием отдельных клинических случаев. Необходимо учитывать, что к данной группе лекарственных препаратов имеется широкий доступ в аптечной сети, что ведет к их бесконтрольному употреблению, росту хронической патологии, ассоциированной с ятрогеней в эпидемиологических масштабах.

Вышеуказанное не оставляет сомнения в необходимости ранней диагностики НПВП-нефропатий и в первую очередь ХТИН. Это позволило бы профилировать развитие хронической болезни почек (ХБП) и её осложнений, требующих хронического гемодиализа и трансплантации.

Однако большинство пациентов не считают количество потребленного ими препарата, клиническая симптоматика ранних проявлений ХТИН неспецифична, рутинные методы диагностики с определением креатинина и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) малоинформативны на ранних стадиях, поскольку соответствуют нормальным или субнормаль-

ным уровням, а выполнение всем пациентам пункционной биопсии почек в качестве скрининговой методики трудоемко и болезненно для пациента. Именно поэтому поиск новых маркёров для ранней диагностики ХТИН, индуцированного приёмом НПВП, является одной из актуальных задач современной медицины.

В данной статье предпринята попытка проанализировать имеющийся зарубежный и отечественный опыт по данной проблеме и выявить наиболее перспективные маркёры для ранней диагностики хронического поражения почек.

Полезным является определение ферментов, вызывающих на повреждение канальцевого аппарата почки, в моче у пациентов, входящих в группу риска по развитию ХТИН. Реализация нефротоксичности НПВП осуществляется посредством двух механизмов клеточной гибели: некроза и апоптоза. Развитие последнего механизма, возможно, связано с фармакодинамическими свойствами данной группы препаратов [2]. НПВП, ингибируя циклооксигеназу (ЦОГ), подавляют синтез простагландинов, предшественником которых является арахидоновая кислота, стимулирующая превращение сфингомиелина в церамид – мощный медиатор апоптоза.

Все НПВП, имеющие свойства кислот (нитросалициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, индометацин, диклофенак, напроксен, ибупрофен, пироксикам и т.п.), могут ингибировать митохондриальное окислительное фосфорелирование. Описано и прямое токсическое воздействие НПВП на клетки почечных канальцев, что приводит к их гибели, в том числе и при применении селективных ингибиторов ЦОГ [3].

Роли тубулярных повреждений в развитии фиброза в последние годы придается большое значение, так как получены данные о продукции эпителиальными клетками провоспалительных и профиброгенных медиаторов тканевого повреждения [4].

Нефротоксическое действие НПВП проявляется повышением уровня ферментов в моче, поскольку в почках активно экспрессируются ферменты метаболизма ксенобиотиков с образованием токсических метаболитов [5].

К маркерам, свидетельствующим о канальцевой дисфункции, по данным литературы, относят появление в моче высокомолекулярных ферментов, таких как N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (НАГ), гамма-глутарил-транс-пептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), L-аланинаминопептидаза (ААП), лейцинаминопептидаза, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), арилсульфатаза (АС), β-глюкоронидаза (β-ГЛ) и другие. Появление ферментов в моче позволяет судить об уровне повреждения нефронов и его выраженности.

Так, ЛДГ находится в цитоплазме клеток, причем в корковом веществе преобладают изоферменты ЛДГ1 и ЛДГ2, а в мозговом слое и сосочках – ЛДГ4 и ЛДГ5. Повышение активности только цитоплазматических ферментов указывает обычно на легкое и обратимое повреждение почек.

Среди лизосомальных ферментов, обнаруживаемых в моче, для ранней диагностики поражения почек могут быть использованы АС, НАГ, β-ГЛ. Наиболее часто для выявления ранних признаков ХТИН используют НАГ, которая проявляет высокую активность в клетках проксимальных почечных канальцев. Повышение данного фермента в моче свидетельствует о наличии патологии почек, в том числе и лекарственно индуцированного ХТИН. Так, наибольшая корреляция интерстициального отека и воспалительной инфильтрации соответствует изменению уровня пептида хемотаксиса MCP 1 ($r = 0,501$, $p < 0,001$), в то время как уровни НАГ имеют самый высокий уровень корреляции с атрофией эпителия канальцев ($r = 0,692$, $p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой. Кроме того, НПВП могут повлиять на экспрессию генов НАГ, что также вызывает интерес к ее определению у пациентов с анальгетической нефропатией [6].

Уровень НАГ в моче наблюдается до появления микроальбуминурии и увеличения креатинина. Так, в эпидемиологическом обследовании 13955 жителей Пекина были выявлены лица, эпизодически или регулярно принимавшие НПВП, которым определяли НАГ в моче. Повышение фермента было отмечено в 38,5 % при отсутствии альбуминурии и снижении СКФ [7]. Таким образом, повышение уровня НАГ может служить критерием нефротоксичности анальгетиков еще до возникновения тяжелого поражения почек.

Ценность определения НАГ в моче представляет интерес прежде всего для ХТИН, поскольку в ряде публикаций отмечено отсутствие изменения его концентрации

при назначении НПВП коротким курсом и увеличение активности только при длительном применении. Рост уровня фермента отмечен при применении всех неселективных ингибиторов циклооксигеназы (диклофенака, индометацина, аспирина, парацетамола и т.п.).

Неоднозначны данные в отношении влияния селективных ингибиторов ЦОГ (мелоксикам и рофекоксиб) на уровень НАГ. Однако, как правило, речь шла о коротком курсе их применения [8], что сохраняет необходимость дальнейшего изучения влияния селективности НПВП на развитие канальцевой дисфункции.

ГГТП, ААП и ЩФ – ферменты мембраны щеточной каймы нефротелия проксимальных канальцев. ГГТП также локализуется в нефротелии нисходящей части петли Генле, а ЩФ – в корковом слое почек. Активность этих ферментов возрастает при поражении проксимальных извитых канальцев. По мнению ряда авторов, появление в моче повышенных значений указанных ферментов отражает начальные проявления тубулотоксичности, в отличие от НАГ, которая указывает на наличие некроза [9].

По результатам ретроспективного анализа базы данных 41972 пациентов, обследованных после трансплантации, в таких странах, как Германия и Великобритания, ГГТП и ЩФ могут использоваться в качестве маркеров раннего повреждения почек наряду с другими ферментами (НАГ, ААП, ацетил-β-глюкозаминидаза, глутатионтрансфераза, а также белками, как β2-микроглобулин, α1-микроглобулин, ретинол-связывающий белок, цистатин С) [10].

Однако K.G. Zafirovska с соавторами считает, что для ранней диагностики повреждения почек лучше использовать НАГ и ААП, чьи показатели чувствительности выше, чем у ГГТП и ЩФ [11]. Авторы другого исследования считают, что повышение уровня ГГТП более 2–3 норм с большой достоверностью указывает на наличие канальцевой дисфункции [12].

В отношении значимости для диагностики ААП в литературе также нет единого мнения. По мнению одних ученых, активность данного фермента при исследовании анальгетиков (напроксен и индометацин) сопоставима с уровнями НАГ [11], другие считают ААП менее ценным диагностическим маркером, чем НАГ [13, 14].

Более значимая линейная корреляция именно лизосомальных ферментов (НАГ и β-галактозидазы) с уровнем β2-микроглобулина, в отличие от уровней ферментов щеточной каймы (ГГТП и ААП), отмечает и U. Simeoni с соавторами [15].

Окончательную точку в отношении диагностической значимости конкретных ферментов в моче пока ставить рано, однако, на основании анализа литературы преимущество остается все же за ферментами, содержащимися в лизосомах, среди которых НАГ упоминается чаще других.

Несомненно лишь то, что внедрение в широкую клиническую практику определения маркеров канальцевой дисфункции позволит на ранних этапах выявлять группы риска по развитию хронической патологии почек, в том числе вызванной приемом НПВП, поскольку данные методы неинвазивны, высокочувствительны и достаточно специфичны и обладают большей чувствительностью, чем рутинные методы диагностики с определением протеинурии, креатинина и мочевины.

Література

1. Lai M.N., Lai J.N., Chen P.C., Tseng W.L., Chen Y.Y., Hwang J.S., Wang J.D. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid // *Nephrology (Carlton)*. 2009. Vol. 14. P. 227 – 234; Guh J.Y., Chen H.C., Tsai J.F., Chuang L.Y. Herbal therapy is associated with the risk of CKD in adults not using analgesics in Taiwan // *Am. J. Kidney Dis.* 2007. Vol. 49. P. 626 – 633.
2. Hickey E.J., Raje R.R., Reid V.E., Gross S.M., Ray S.D. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31, № 2. P. 139 – 152; Ueda N., Kaushal G.P., Shah S.V. Apoptotic mechanisms in acute renal failure // *Am. J. Med.* 2000. Vol. 108, № 5. P. 403 – 415; Hickey E.J., Raje R.R., Reid V.E., Gross S.M., Ray S.D. Diclofenac induced in vivo nephrotoxicity may involve oxidative stress-mediated massive genomic DNA fragmentation and apoptotic cell death // *Free Radic. Biol. Med.* 2001. Vol. 31, № 2. P. 139 – 152.
3. Lieberthal W., Koh J.S., Levine J.S. Necrosis and apoptosis in acute renal failure // *Semin. Nephrol.* 1998. Vol. 18, № 35. P. 505 – 518; Mahmud T., Rafi S.S., Scott D.L., Wrigglesworth J.M., Bjarnason I. Nonsteroidal antiinflammatori drugs and uncoupling mitochondrial oxidative phosphorylation // *Arthritis a. Rheumatism*. 1996. Vol. 39, № 12. P. 1998 – 2003.
4. Muller G.A., Zeisberg M., Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2000. Vol. 15, № 6. P. 76 – 77.
5. Пентюк Н.О., Пентюк О.О. Взаємозв'язок між нефротоксичністю та фармакокінетикою індометацину та диклофенаку натрію // *Лік.* 2001. № 5–6. С. 82 – 85.
6. Jang T.J., Kang H.J., Kim J.R., Yang C.H. Non-steroidal anti-inflammatory drug activated gene (NAG-1) expression is closely related to death receptor-4 and -5 induction, which may explain sulindac sulphide induced gastric cancer cell apoptosis // *Carcinogenesis*. 2004. Vol. 25, № 10. P. 1853 – 1858; Yu Wu, Li Yang, Tao Su, Chen Wang, Gang Liu, Xiao-mei Li Pathological Significance of a Panel of Urinary Biomarkers in Patients with Drug-Induced Tubulointerstitial Nephritis // *Clinical J. of the American Society of Nephrology (CJASN)*. 2010. Vol. 11. P. 1954 – 1959.
7. Tao Su, Lu Xia Zhang, Xiao Mei Li, Li Zuo, Pu Hong Zhang, Hai Yan Wang Regular use of nephrotoxic medications is an independent risk factor for chronic kidney disease – results from a Chinese population study // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011. Vol. 26, № 6. P. 916 – 1923.
8. Gluhovschi G., Velciov S., Kaycsa A., Trandafirescu V., Petrica L., Bozdog G., Gluhovschi C., Bob F., Verme C. The effect on proteinuria and urinary NAG of treatment with meloxicam in chronic glomerular disease patients a preliminary study // *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 47, № 7. P. 444 – 453.
9. Herget-Rosenthal S., Poppen D., Husing J., Mazggrat G., Pietruck F., Jakob H.G., Philipp T., Kribben A. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria to nonoliguric acute tubular necrosis // *Clin. Chem.* 2004. Vol. 50. P. 552; Westhuyzen J., Endre Z.H., Reece G., Reith D.M., Saltissi D., Morgan T.J. Measurement of tubular enzymuria facilitates early detection of acute renal impairment in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. Vol. 18. P. 543.
10. Zaccaria R., Claudio R. Kidney Disease beyond Nephrology: Intensive care // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. Vol. 23. P. 1 – 7.
11. Zafirovska K.G., Bogdanovska S.V., Marina N., Gruev T., Lozance L. Urinary excretion of three specific renal tubular enzymes in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) // *Renal. Failure*. 1993. Vol. 15, № 1. P. 51 – 54.
12. Kocaoğlu S., Karan A., Berkan T., Başdemir G. Acute acetaminophen nephrotoxicity and urinary gamma-glutamyl transferase activity in rats // *Drug Metabol. Drug Interact.* 1997. Vol. 14, № 1. P. 47 – 54; Adel A. Kheir Eldin, Amira A Shaheen, Hanan M. Abd Elgawad, Nagwa I Shehata Protective effect of taurine and quercetin against renal dysfunction associated with the combined use of gentamycin and diclofenac // *Indian J. Bioch. & Biophys.* 2008. Vol. 45. P. 332 – 340.
13. Hosaka E.M., Santos O.F.P., Seguro A.C., Vattimo M.F.F. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin – induced nephrotoxicity in rats // *Brazilian J. of Medical and Biological Research*. 2004. Vol. 37. P. 979 – 985.
14. Flandrois C., Feldmann D., Baltassat P., Benessiano J., Berny C., Coullioud D., Coulhon-Brunet M.P., Donsimoni R., Gravagna B. Evaluation of enzymuria as a tracer in nephrotoxicity: results of a multicenter study // *Ann. Biol. Clin. (Paris)*. 1989. Vol. 47, № 6. P. 340 – 345.
15. Simeoni U., Schnitzler B., Massfelder T., Hirt C., Koehl C., Hamel G., Helwig J.J., Messer J., Geisert J., Willard D. Specific developmental profiles of lysosomal and brush border enzymuria in the human // *Biol. Neonate*. 1994. Vol. 65, № 1. P. 1 – 6.