



ИЗМЕНЕНИЯ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ НПВС ПРИ РЕВМОТОИДНОМ АРТРИТЕ

Мустафаева Ш.А.

Бухарский государственный медицинский институт

Резюме: В статье представлены данные о частоте хронической болезни почек при ревматоидном артрите. Поражение почек часто встречается у больных ревматическими заболеваниями и может развиваться как в результате самого заболевания, так и в результате применения лекарственных средств для его лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) часто используются для облегчения боли у пациентов с ревматоидным артритом. При ревматоидном артрите возникновение хронической болезни почек зависит прежде всего от давности заболевания и характера воспалительного процесса. Эти данные полностью подтверждаются в настоящее время. Проблема поражения почек при ревматоидном артрите мало изучена и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, факторы риска, нестероидный противовоспалительные препараты, хроническая болезнь почек.

CHANGES IN KIDNEY FUNCTION FROM NSAID EXPOSURE IN RHEUMATOID ARTHRITIS

Mustafayeva Sh.A.

Bukhara State Medical Institute

Summary: The article presents data on the incidence of chronic kidney disease in rheumatoid arthritis. Kidney damage is common in patients with rheumatic diseases, and can also develop either due to the disease itself or secondary to drugs used in the treatment. For pain relief in patients with rheumatoid arthritis, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are often used. In rheumatoid arthritis, the occurrence of chronic kidney disease depends primarily on the duration of the disease and the

nature of the inflammatory process. These data are fully confirmed at the present time. The problem of kidney damage in rheumatoid arthritis is poorly understood and requires further research.

Key words: *rheumatoid arthritis, risk factors, non-steroidal anti-inflammatory drugs, chronic kidney disease.*

Ревматоидный артрит (РА) — аутоиммунное ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Распространенность ревматоидного артрита составляет примерно 0,7%. Ежегодная заболеваемость — приблизительно 0,02%. Частота поражения почек при РА, по данным разных авторов, колеблется от 35 до 73% [1], при этом основную роль играет лекарственное воздействие.

На сегодняшний день в медицине существует огромное количество состояний, которые проявляются развитием болей и требуют применения обезболивающих средств. Таким образом, систематический прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может не только затормозить диагностику заболевания, сопровождающегося болевым синдромом, но и привести к развитию других, более серьезных заболеваний. На сегодняшний день в медицине существует огромное количество состояний, которые проявляются развитием болей и требуют применения обезболивающих средств. Таким образом, систематический прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может не только затормозить диагностику заболевания, сопровождающегося болевым синдромом, но и привести к развитию других, более серьезных заболеваний. Одним из тяжелых побочных эффектов при длительном и бесконтрольном применении нестероидных противовоспалительных средств является, наряду с поражением желудочно-кишечного тракта, повреждение почек.

К основным эффектам НПВП на организм человека можно отнести обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие.

Неблагоприятное прогностическое значение поражения почек при ревматоидном артрите (РА) активно привлекает внимание исследователей

в последние годы [6]. Те или иные клинические варианты вовлечения почек в патологический процесс при ревматоидном артрите отмечаются у большинства пациентов [31]. Описаны различные варианты поражения почек при ревматоидном артрите, в частности, гломерулонефрит, амилоидоз, васкулит, а также ятрогенные формы (анальгетические тубулопатии, мембранозная нефропатия и др.) [34, 29].

В рекомендациях KDIGO (2012) под ХБП понимают «нарушения структуры или функции почек, персистирующие более трех месяцев и оказывающие влияние на состояние здоровья» [20]. Ассоциация нефрологов России (2019) определяет хроническую болезнь почек как «поражение органа, сохраняющееся в течение трех и более месяцев в результате действия различных этиологических факторов, анатомическую основу которого составляет процесс замещения нормальных анатомических структур фиброз, приводящий к ее дисфункции», но все нефрологи сходятся во мнении, что в клинической практике диагноз ХБП «следует устанавливать при сохранении каких-либо маркеров поражения почки не менее трех месяцев при клиническом осмотре» [37].

По мнению некоторых исследователей, развитие ХБП при РА может быть больше связано с поражением сердечно-сосудистой системы, чем с последствиями самого РА. [9]. Примечательно, что количество данных о факторах, способствующих развитию сердечно-сосудистой патологии, а также различных вариантов нефропатий и хронической болезни почек при РА, недостаточно, а имеющиеся сведения разрознены и несколько противоречивы [25, 12].

Следует отметить, что в реальных клинических условиях у таких больных морфологическая верификация почечной патологии может длительное время не проводиться по ряду объективных причин. Ранние проявления нарушения функции почек, особенно при средней степени тяжести, не всегда привлекают внимание врачей, в то время как прогрессирование хронической болезни почек

(ХБП) при РА может быть быстрым, особенно в пожилом возрасте, а также в сочетании с сердечно-сосудистой патологией. [7, 10].

Несмотря на современные достижения нефрологии и ревматологии, при РА изучены далеко не все звенья патогенеза, а также факторы риска, модификация которых позволила бы снизить скорость прогрессирования почечной патологии. Недостаточно разработаны подходы к раннему выявлению патологии почек и оценке риска ее обострения при РА.

Развитие почечной дисфункции у больных РА обусловлено не только наличием и выраженностью аутоиммунных нарушений и хронического системного воспаления, но и множественностью коморбидных состояний и, не в последнюю очередь, особенностями фармакотерапии - необходимостью длительной длительный прием потенциально нефротоксичных препаратов (цитостатиков, биологических препаратов, нестероидных противовоспалительных средств и др.) [28].

Таким образом, систематический прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может не только отсрочить диагностику заболевания, сопровождающегося болевым синдромом, но и привести к развитию других, более серьезных заболеваний. Одним из серьезных побочных эффектов длительного и бесконтрольного приема нестероидных противовоспалительных средств является, наряду с поражением желудочно-кишечного тракта, поражение почек.

Побочные эффекты лекарственных препаратов (ПД) представляют собой серьезную медико-социальную проблему, обусловленную [19, 24]:

- нередко необоснованным назначением ЛП, применением неадекватных дозировок и немотивированной продолжительностью применения;
- взаимодействием между различными классами препаратов;
- недостаточным пониманием их фармакодинамических фармакокинетических характеристик;
- недостаточным знанием особенностей побочных эффектов ЛП различных классов;



- отсутствием надлежащего контроля за больными при проведении лекарственной терапии;
- запоздалой диагностикой развившихся побочных эффектов, затрудняющей их устранение и повышающей неблагоприятный прогноз;
- увеличением частоты госпитализаций и летальных исходов, обусловленных побочными эффектами ЛП;
- высокими финансовыми затратами на устранение побочных эффектов.

На сегодняшний день наибольшее количество исследований посвящено развитию лекарственно-индуцированной нефропатии при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), от применения которых вряд ли можно отказаться в ближайшем будущем. Токсичность НПВП в основном определяется их селективностью. Ранее считалось, что изоформа циклооксигеназы (ЦОГ) регулирует физиологические эффекты простагландинов. В то же время отмечается повышение уровня ЦОГ 2 типа в ткани при воспалительных процессах. Все это легло в основу создания нового поколения селективных НПВП (с-НПВП), обладающих всеми положительными сторонами неселективных НПВП (н-НПВП), но обладающих меньшей токсичностью. Однако позднее было показано, что ЦОГ2 постоянно синтезируется в различных отделах нефрона, а ее метаболиты играют существенную роль в функционировании как клубочков, так и канальцевого аппарата почки [15,13], при этом основной причиной нефротоксичности является снижение тканевой концентрации простагландинов, синтезируемых обеими изоформами ЦОГ[16,14]. Так, в экспериментах на животных и в исследованиях у здоровых добровольцев выявлено, что в условиях сниженного потребления натрия ингибиторы ЦОГ2 повышают артериальное давление, снижают почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации (СКФ), создавая тем самым предпосылки для развития как острой, так и хронической нефротоксичности [22,23].



Почки являются одним из наиболее часто поражаемых органов у больных ревматическими заболеваниями. Поражение почек может быть вызвано как прямым воздействием болезни, так и в результате осложнений от применяемой терапии. Почечные проявления могут варьировать от бессимптомных нарушений мочевыводящих путей до серьезных осложнений, приводящих к хронической почечной недостаточности. [38,3]. Однако ревматологические заболевания, осложненные поражением почек, в большинстве случаев требуют иммуносупрессивной терапии и связаны с более высокой заболеваемостью и смертностью. Нефролог, наряду с ревматологами, играет ключевую роль в ведении этих больных не только в установлении диагноза и назначении соответствующего лечения в острой фазе заболевания, но и в лечении отдаленных осложнений, таких как хроническая почечная недостаточность (DRC). С другой стороны, у пациентов с ХБП могут развиваться ревматологические симптомы, которые необходимо дифференцировать от первичного ревматологического заболевания. Поражение почек является прямым следствием ревматического заболевания. На сегодняшний день это наиболее частая причина поражения почек при ревматических заболеваниях. Воспалительный процесс может вовлекать различные отделы почек. Некоторые заболевания преимущественно поражают клубочки (например, волчаночный нефрит), в то время как другие поражают мелкие (васкулит мелких сосудов) или крупные сосуды (артериит Такаясу) почек, а некоторые заболевания преимущественно поражают интерстициальный отдел (например, первичный синдром Шегрена). Повреждение почек иногда является результатом хронического длительного воспалительного состояния, вызванного этими заболеваниями (например, вторичный амилоидоз или ускоренный атеросклероз) [32, 36, 18].

Учитывая хронический характер этих заболеваний, этих пациентов часто лечат несколькими препаратами в течение длительного периода времени, включая нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), базисные



противоревматические препараты (БМАРП) и биологические агенты. все из которых могут повлиять на почки [4, 21].

Нестероидные противовоспалительные препараты, благодаря своим прекрасным противовоспалительным и обезболивающим свойствам, являются одними из наиболее часто используемых препаратов в ревматологической практике. НПВП действуют как ингибиторы циклооксигеназы и ингибируют простагландины E2 и I2, которые являются мощными сосудорасширяющими средствами. Эти препараты могут вызвать резкое снижение СКФ. Они также ингибируют важный гомеостатический эффект простагландинов на толстую восходящую петлю Генле и собирательные протоки, тем самым снижая медулярный кровоток и индуцируя апоптоз интерстициальных клеток головного мозга [2, 26].

Воздействие нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) может вызвать обратимое острое повреждение почек или терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП) из-за вазоконстрикции, канальцевого некроза и острого интерстициального нефрита, независимо от истории болезни почек. Хотя сообщалось, что пожизненный кумулятивный прием неселективных НПВП связан со снижением функции почек, мало что известно об эволюции почечной функции при длительном лечении НПВП. Клинически очевидные события плохо предсказуемы и могут произойти спустя годы. Желудочно-кишечная токсичность НПВП может быть в значительной степени преодолена за счет одновременного применения ингибиторов протонной помпы и разработки НПВП, селективных к циклооксигеназе-2 (коксибов), но неселективные НПВП и коксибы несут такой же статистический риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений, что и неселективные НПВП. В соответствии с определением противопоказаний для НПВП в современных практических рекомендациях ясно, что НПВП часто используются в нарушение текущих рекомендаций по безопасности [33, 39, 27].

Другим вариантом поражения почек при РА является развитие острого или хронического тубулоинтерстициального нефрита, в большинстве случаев

обусловленное длительным приемом нестероидных противовоспалительных средств (НПВП) и анальгетиков (так называемая анальгетическая нефропатия). Иммунологические факторы играют решающую роль в развитии такого нефрита. При тубулоинтерстициальном нефрите в качестве антигена выступает лекарство. При длительном применении обычных доз препаратов систематическое применение в больших количествах может привести к нарушению функции почек - хроническому интерстициальному нефриту с папиллярным некрозом. Некоторые НПВП, используемые для лечения РА, могут вызывать специфические изменения в почках [17].

В настоящее время нет точных данных о распространенности поражения почек у больных РА. Информация черпается из анализа различных источников (свидетельств о смерти, данных вскрытия, клинических и лабораторных исследований, результатов пункционной биопсии почек), каждый из которых имеет свои ограничения. Наиболее неблагоприятным вариантом поражения почек при РА, часто определяющим течение и прогноз заболевания, является вторичный амилоидоз [5,40].

Описаны различные варианты поражения почек при ревматоидном артрите, в частности гломерулонефрит, амилоидоз, васкулит, ятрогенные формы (обезболивающие тубулопатии, мембранозная нефропатия и др.) [35,30].

Примечательно, что в реальных клинических условиях у таких больных морфологическая верификация почечной патологии может длительное время не производиться по ряду объективных причин. Ранние симптомы функциональной болезни почек, особенно в ее легкой форме, не всегда привлекают внимание клиницистов, тогда как прогрессирование хронической болезни почек (ХБП) при РА может быть быстрым, особенно у лиц пожилого возраста, а также в сочетании с сердечно-сосудистыми заболеваниями. патология [8, 11].

ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА:

1. Akhmadovna M. S. Reasons for the Development of Morphostructural Changes in Kidney Cells in Patients with Rheumatoid Arthritis //Vital Annex: International



Journal of Novel Research in Advanced Sciences. – 2022. – Т. 1. – №. 5. – С. 396-401.

2. 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.

3. Boltaeva M. M. Treatment of Arterial Hypertension in Elderly Patients and Senile Age Group.

4. Evans JM, McGregor E, McMahon AD, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and hospitalization for acute renal failure. QJM 1995; 88:551–7.

5. *Gastropatic Comorbidity in Patients with Rheumatoid Arthritis . Djabbarova Miyassar Bobokulovna. CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES Volume: 04 Issue: 01 | Jan-Feb 2023 .Cmp 1-6*

6. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2): 206-213

7. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2): 206-213

8. Hickson LJ, Crowson CS, Gabriel SE. Development of Reduced Kidney Function in Rheumatoid Arthritis. *Am J Kidney Dis* 2014;63(2): 206-213

9. Jesky M, Lambert A, Burden A. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3(12). doi 10.1136/bmjopen-2013-003458

10. Jesky M, Lambert A, Burden A. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3(12). doi 10.1136/bmjopen-2013-003458

11. Jesky M, Lambert A, Burden A. The impact of chronic kidney disease and cardiovascular comorbidity on mortality in a multiethnic population: a retrospective cohort study. *BMJ Open* 2013;3(12). doi 10.1136/bmjopen-2013-003458

12. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(3):350- 354



13. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int.* 2002 Apr;61(4): 1210-9.
14. Khan KN, Paulson SK, Verburg KM, et al. Pharmacology of cyclooxygenase-2 inhibition in the kidney. *Kidney Int.* 2002 Apr;61(4): 1210-9.
15. Kholmurodovich U. F. Damage to the digestive system when using non-steroidal anti-inflammatory drugs //European journal of modern medicine and practice. – 2022. – T. 2. – №. 1. – С. 6-16.
16. Kholmurodovich U. F. Liver Pathology In Rheumatoid Arthritis //CENTRAL ASIAN JOURNAL OF MEDICAL AND NATURAL SCIENCES. – 2022. – T. 3. – №. 1. – С. 11-15.
17. Makino H., Yoshinaga Y., Yamasaki Y, et al. // *Mod. Rheumatol.*— 2002.— № 12.— P. 148—154.
18. 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/annrheumdis2013–204078.
19. Musu M. et al. Acute nephrotoxicity of NSAID from the foetus to the adult // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2011; 15 (12): 1461–72.
20. National Kidney Foundation. *K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification.* // *Am J Kidney Dis.* 2002; 39: S 1–S 266.
21. 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.
22. Rodriguez F, Llinas MT, Gonzalez JD, et al. Renal changes induced by a cyclooxygenase- 2 inhibitor during normal and low sodium intake. *Hypertension.* 2000 Aug;36(2): 276-81.
23. Rossat J, Maillard M, Nussberger J, et al. Renal effects of selective cyclooxygenase-2 inhibition in normotensive salt-depleted subjects. *Clin Pharmacol Ther.* 1999 Jul; 66(1):76-84.



24. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis // *Kidney Int.* – 2001; 60 (2): 804–17. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2001.060002804.x.
25. Toblli JE, Bevione P, Di Gennaro F. Understanding the mechanisms of proteinuria: therapeutic implications. *Int J Nephrol* 2012;546039. Doi 10.1155/2012/546039
26. 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.
27. 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.
28. Wagan A. A., Nasir S., Rahim A., Khan D. Impaired renal functions in Pakistani cohort of rheumatoid arthritis. // *Pak J Med Sci.* 2019; 35 (4): 905–910. DOI: 10.12669/pjms.35.4.564
29. Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Садовничая НА. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулонефропатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;4:37-42 [Gasanov MZ, Batyushin MM, Terent'ev VP, Sadovnichaya NA. Osobennosti proteomnogo zerkala mochi pacientov s glomerulonefropatiyami razlichnogo geneza. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2012;4:37-42
30. Гасанов МЗ, Батюшин ММ, Терентьев ВП, Садовничая НА. Особенности протеомного зеркала мочи пациентов с гломерулонефропатиями различного генеза. *Кубанский научный медицинский вестник* 2012;4:37-42 [Gasanov MZ, Batyushin MM, Terent'ev VP, Sadovnichaya NA. Osobennosti proteomnogo zerkala mochi pacientov s glomerulonefropatiyami razlichnogo geneza. *Kubanskij nauchnyj medicinskij vestnik* 2012;4:37-42
31. Демидова НВ, Гусева ИА, Каратеев ДЕ. Клинико-иммунологические аспекты раннего ревматоидного артрита. *Тер арх* 2010; 5:71-77 [Demidova NV, Guseva IA, Karateev DE. Kliniko-immunologicheskie aspekty rannego revmatoidnogo artrita. *Ter arh* 2010; 5:71-77
32. 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.
33. 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.
34. Жигалов СА, Марасаев ВВ, Бажина ОВ. Гломерулярные поражения почек при ревматоидном артрите. *Клин нефрол* 2013;6:42-45 [Zhigalov SA, Marasaev VV, Bazhina OV. Glomerulyarnye porazheniya pochk pri revmatoidnom artrite. *Klin nefrol* 2013;6:42-45
35. Жигалов СА, Марасаев ВВ, Бажина ОВ. Гломерулярные поражения почек при ревматоидном артрите. *Клин нефрол* 2013;6:42-45 [Zhigalov SA, Marasaev VV, Bazhina OV. Glomerulyarnye porazheniya pochk pri revmatoidnom artrite. *Klin nefrol* 2013;6:42-45
36. 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.
37. *Клинические рекомендации. Хроническая болезнь почек (ХБП) в редакции 2019 года.* URL: <http://nonr.ru/?p=4092> (дата обращения: 23.03.2020).
38. Мустафаева Ш. А. Функционально-Морфологическое Состояние Клеток Почек У Больных Ревматоидным Артритом // AMALIY VA TIBBIYOT FANLARI ILMIY JURNALI. – 2022. – Т. 1. – №. 4. – С. 22-27.
39. Саидова М. М. ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ТОЛЩИНЫ ИНТИМА-МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ КАК РАННЕГО ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ // Журнал кардиореспираторных исследований. – 2022. – Т. 3. – №. 1.
40. Чельцов, В. В. НПВС-нефропатии / В. В. Чельцов // Клиническая нефрология. — 2011. — № 5. — С. 17–23.