Глава VII.

Тубулоинтерстициальный нефрит и лекарственная нефропатия – «белое пятно» в медицине

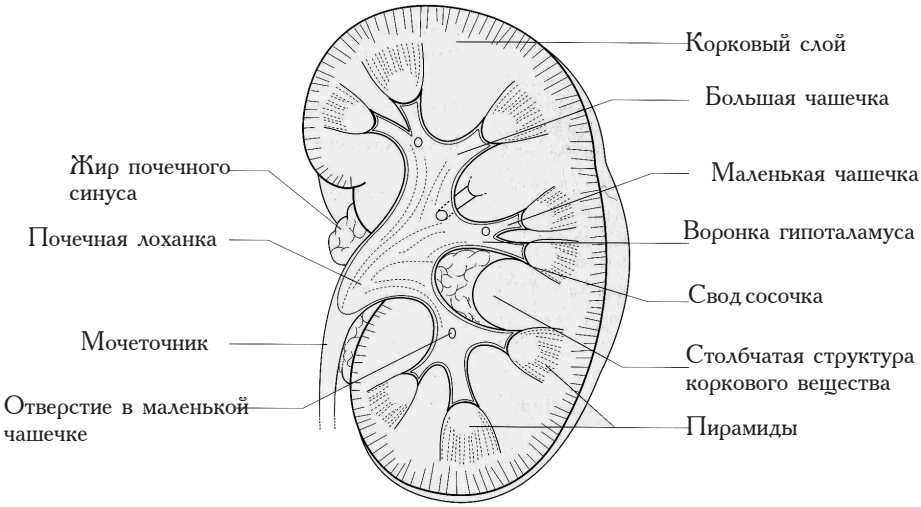
Терминология

В научной литературе встречаются понятия тубулоинтерстициальный нефрит (ТИН); интерстициальный нефрит (ИН), в том числе острый интерстициальный нефрит (ОИН); хронический тубулоинстерстициальный нефрит (ХТИН); мочекаменная болезнь (МКБ); нефропатия и хроническая болезнь почек (ХБП). В статье мы редко будем затрагивать темы гломрулонефрита, нефропатии беременных и мочекаменной болезни, в силу их специфических особенностей, требующих отдельного рассмотрения. Так же постараемся не касаться пиелонефрита (бактериального нефрита), по причине того, что при появлении почечного больного в кабинете врача его нефрит автоматически считается бактериальным с последующм назначением антибиотиков. Вопреки создавшемуся впечатлению о виновности микробов во всём, патриарх отечественной нефрологии академик АМН СССР Евгений Михайлович Тареев писал: «Инфекционная концепция является таким постоянно действующим магнитом который отвлекает внимание врачей и крупных учёных от неинфекционного фактора»[1]. Уважаемые авторы национального руководства по урологии описали только бактериальный нефрит, обойдя таинственным молчанием интерстициальный, хоть и указали ТИН в классификации[2]. Пришлось поискать другие

источники по поводу **белого пятна** в отечественной медицине. Во избежание замечаний сразу оговоримся, что немодифицируемые (генетика и пр.) причины патологии часто мы опускаем, поскольку мало смысла рассуждать о том, что изменить нельзя.

Член-корреспондент РАМН Ирина Евгеньевна Тареева определяет ТИН как «первичное и преимущественное поражение канальцев и межуточной ткани почек; в более узком смысле слова метаболические и токсические поражения без чёткого воспалительного компонента» и в настоящее время недостаточно известный широкому кругу врачей в связи с неспецифичностью большинства симптомов[3]. А ХТИН некоторые нефрологи обозначают как «прогрессирующее сморщивание паренхимы почек с атрофией канальцев, макрофагальной и лимфоцитарной инфильтрацией интерстиция с последующим интерстициальным фиброзом»[4]. «Отдельные варианты хронического ТИН обозначают с учетом этиологического фактора, при этом возможно употребление термина «нефропатия»[5].

Уважаемые авторы «Профилактики неблагоприятных побочных реакций» не считают важным различать, приводит



ли нефротоксичность лекарственных средств к ИН или гломерулонефриту[6]. Вероятно, повреждение канальцев, интерстиция или клубочков почек с точки зрения анатомического положения не столь важны. Гораздо важнее общий исход в нефросклероз и почечную недостаточность. Понятный русскому человеку термин «хроническая почечная недостаточность» сейчас назвали завуалированным обозначением «хроническая болезнь почек» (ХБП). С объединением в исходе канальцевого и гломерулярного поражения согласны и другие авторы: «При анальгетической нефропатии выявляются склероз капилляров слизистой оболочки мочевых путей, сосочковый некроз, фокально-сегментарный гломерулосклероз»[7].

Что же касается вообще понятной и лаконичной клиссификации почечных болезней, автору этих строк нравится простота четвёрки: пиелонефрит, гломерулонефрит, ТИН и МКБ.

Этиология ТИН

Определение причин заболевания почек целиком пребывает в области врачебного искусства. «Нефрологическим» может стать любой больной как при естественном течении заболевания, так и в результате лечения», – замечает академик РАМН Николай Алексеевич Мухин[8]. В поликлинической работе ситуация упрощается и выбирается одно из двух: бактериальный или небактериальный нефрит у представленного пациента. То есть, применять антибактериальные синтетические препараты или нет. Выбор не простой. «В большинстве случаев заболевания почек длительное время протекают, не вызывая каких-либо жалоб, изменений самочувствия, которые заставили бы обратиться к врачу»[9]. В случае ТИН «у 50% больных возникает некроз почечных сосочков, чаще бессимптомный... у 70% пациентов встречается абактериальная лейкоцитурия»[10]. И прочее

и прочее, и многое в таком же противоречивом духе. Вот уж поистине, где нужно врачебное искусство, тут не до стандартов медицинской помощи некоему теоретическому населению!

Большинство ЛВ, попадающих в организм, выводится преимущественно почками»[11]. Наиболее часто интерстициальный нефрит развивается в ответ на прием антибиотиков и нестероидных противовоспалительных препаратов[12]. Причём исследователями отмечается, что большинство лекарственных поражений почек вызвано средними терапевтическими дозами НПВС[13].

Туботоксическим действием обладают: ацикловир, антибиотики, рентгеноконтрастные препараты, препараты лития, НПВС, а также интерстициальный нефрит могут вызвать вызвать сульфаниламиды, диуретики, интерфероны, аллопуринол, циметидин, фамотидин, омепразол, ланзопразол, гормональные контрацептивы[14]. Нефротоксичны цитостатики, особенно метотрексат и в сочетании с НПВС[15]. «Лекарственный нефротический синдром может возникнуть при использовании следующих препаратов: металлов (золото, висмут, железо), противоэпилептических, противоподагрического препарата пробенецида, противодиабетических препаратов сульфонилмочевины», – пишет член-корреспондент РАН Глеб Борисович Федосеев при этом отмечая, что «нефротический синдром чаще развивается при длительном применении лекарств, но иногда возникает даже при однократном приёме»[16].

Авторитет клинической фармакологии Бетрам Г. Катцунг указывает, что фуросемид может давать интерстициальный нефрит. «В конечном счёте чрезмерное применение диуретиков может вызвать нарушение функции почек у всех больных, но у тех, кто страдает почечной недостаточностью, последствия всегда более серьёзны»[17]. «Характерно также поражение почек при гипервитаминозе D»[18]. То, что гипервитаминоз D его вызывает,

сообщают авторы из разных стран, например уважаемые коллеги из Белоруссии[19]. Производители неудачного препарата кальций-Д3 Никомед рекомендуют 200-600 МЕ холекальциферола в сутки[20], наивно полагая, что люди никогда не едят рыбу, яйца, молочные продукты, растительное масло, грибы, малину, смородину и прочие вкусности, содержащие витамин D и никогда не выходят на солнце, под благословенным светом которого этот витамин как раз и образуется в коже от воздействия ультрафиолетовых лучей[21]. Благородные Энтузиасты, живущие в хрустальных замках, не думают, что в паре яиц в день уже удовлетворена суточная потребность в витамине D для взрослого человека[22]. «А что сверх того, то от лукавого». Мф. 5:37.

В целом ситуацию подытоживает к.м.н., нефролог Елена Викторовна Волошинова: «Большинство применяемых в настоящее время лекарственных препаратов могут вызвать острое почечное повреждение»[23].

Однако не только синтетические препараты могут быть причиной интерстициального нефрита, но и фитопрепараты. Нефрологи имеют претензии к китайским травам. «Содержащаяся в растениях рода **Aristolohia**, входящих в состав травяных сборов, используемых для лечения ожирения, аристолохиевая кислота непосредственно индуцирует фибротическую трансформацию почечного тубулоинтерстиция, а также метаплазию эпителия нижних мочевых путей, предрасполагая к развитию карцином. Нефропатия, индуцированная аристолохиевой кислотой, может прогрессировать вплоть до терминальной почечной недостаточности, и после отмены китайских травяных сборов. Кроме того, у этих пациентов значительно чаще, чем в общей популяции, наблюдают злокачественные опухоли мочеточников, мочевого пузыря и мочеиспускательного канала»[24].

Кроме прямого токсического действия механизм формирования поражения почек опосредуется нарушением кровообращения и питания почечной ткани[25].

«Ишемия почек может носить тотальный характер (гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий при ишемической болезни почек, застойная сердечная недостаточность). При этом наблюдается снижение фильтрационной функции, которое на ранней стадии связано не с гломерулосклерозом, а с падением давления в почечных клубочках и является обратимым в случае восстановления нормального кровоснабжения почек. Примерно 10% минутного объема крови, поступающей в клубочки, расходуется на обеспечение жизнедеятельности клеток и 90% на обеспечение фильтрационной функции».

«Локальная ишемия почечной ткани встречается значительно чаще тотальной и может быть вызвана различными причинами (гипертонический нефроангиосклероз, односторонний атеросклеротический стеноз почечной артерии или стенозы отдельных сегментарных артерий, холестериновая эмболия, васкулиты, тромботическая микроангиопатия, иммунное воспаление с отеком и микротромбозами... при локальной ишемии изменения почечного кровотока носят мозаичный характер: ишемизированные участки почечной ткани чередуются с тканью в состоянии гиперперфузии; при этом оба нарушения ведут к развитию нефросклероза... Ультразвуковая допплеровская артериография почек позволяет оценить локальные изменения кровотока с чувствительностью и специфичностью, достигающими 90% в руках опытного специалиста». – Считают профессор Жанна Давыдовна Кобалава с соавторами[26].

Появление симптомов сердечной недостаточности и сосудосуживающее действие вызывает, например, β-адреноблокатор атенолол[27]. При его применении необходимо соблюдать

остожность при ХПН, так как возможно прогрессирование кардиоренального синдрома. Это связано с «различными проявлениями ангиоспазма» от β-адреноблокаторов[28]. «У чувствительных пациентов даже очень маленькая доза β-адреноблокатора (например, 10 мг пропранолола) может вызвать тяжёлую сердечную недостаточность»[29]. «Если ишемия продолжается несколько суток, возникают необратимые некробиотические изменения клубочков и канальцев»[30].

Однако ж сделаем маленькую паузу в медицине. Обратим свой испытующий взор от больницы к собственному дому, квартире, кухне. Если смотреть на проблему более широко, чем принято, то вводимые внутрь антибиотики можно разделить на контролируемые, то есть применяемые врачами в лечебных целях и неконтролируемые, применяющиеся в целях консервации пищевых продуктов[31]. Так например, на нефротоксичные антибиотики-консерванты гентамицин и неомицин проводятся специальные методики определения[32]. Однако поступившую в организм человека дозу последних определить или ограничить невозможно, как невозможно ограничить объём принятой пищи каждому потребителю. А между тем. – «Токсический потенциал антибиотиков пропорционален содержанию аминогрупп. Тогда наиболее нежелательным является неомицин, который содержит 6 аминогрупп. Следующим является гентамицин с 5 аминогруппами, канамицин с 4 и стрептомицин с 3. Предположительным объяснением токсического ответа является то, что положительный заряд облегчает связывание антибиотиков с клеточной мембраной... Антибиотики поглощаются эндоцитозом и переносятся в лизосомы. Там они не только не деградируют, но и напротив, накапливаются, что ведет к утечке ферментов деградации из лизосом и в итоге к клеточной смерти»[33].

А теперь ещё для широты понимания попробуем включить

в континуум осознавания реальное питание командировочного. Попытаемся смоделировать возможные варианты поведения. Человек, находящийся далеко от дома, пытается упростить собственное питание и пользуется подчас супами быстрого приготовления ряда «Анаком», «Доширак», «Ролтон» и пр. Эти вещества (условно называемые продуктами питания) не все здоровые почки могут перенести и вдруг, в один печальный момент, командировочный отмечает мешки под глазами. Со страху он бросает пить водку по вечерам. Но проходит два-четыре дня, неделя, а мешки ещё более увеличиваются, обезображивая лицо так, что из квартиры выйти стыдно. И только когда командировочный прекращает есть (особенно на ночь) супы быстрого приготовления, периорбитальные отёки исчезают. Справедливости ради, а может и для научного теста заметим, что водку он может продолжить пить (умеренно), и мешки не будут столь отчётливо большими и безобразными. Это заставляет предположить, что нефротоксическое действие концентратов с консервантами, красителями, стабилизаторами и усилителями вкуса гораздо мощнее повреждающего эффекта алкоголя.

Итак, в неинфекционных механизмах повреждения почек можно выделить иммунный, токсический, ишемический и метаболический. Указанные механизмы в различной мере задействованы при тех или иных заболеваниях почек, однако при гломерулонефрите это преимущественно иммунный, при ТИН токсический и ишемический, при МКБ – метаболический[34]. После введения термина ХБП произошло всеобщее смешение понятий: уже и ТИН можно объявить микробновирусным (а что, встречаются и такие причины)[35], и МКБ от нанобактерий (найдены, факт)[36], а посему вроде бы логично всё подряд «лечить» антибактериальными средствами. В итоге получается как в истории с дисбактериозом — наши западные партнёры его не признают, а дис-

бактериоз кишечника есть, широко распространён и приходится от него избавляться с помощью эубиотиков (фито), пребиотиков и пробиотиков[37]. Вместо диагноза «дисбактериоз» партнёры ввели в МКБ 10 искусственно надуманный диагноз «синдром раздражённого кишечника». Складывается впечатление, что в хрустальных замках думают, что мы тут гвозди едим, отчего кишечник злится. А вот пищевая промышленность в России гораздо честнее – пытается бороться с дисбактериозом, как может, выпускает кисломолочные продукты с коротким сроком годности (чем режут без ножа собственный бизнес, это надо понимать) и с включением сапрофитной флоры.

Кстати, после ликвидации дисбактериоза меньше эндотоксикоз и меньше перегрузка элиминационной функции почек, на что обращают внимание в своём патенте профессор Валерий Григорьевич Радченко с соавторами[38]. Патриарх отечественной нефрологии академик АМН СССР Евгений Михайлович Тареев стерилизацию кишечника антибиотиками в стиле наших западных партнёров вообще называет «неграмотным, в отличие от коррекции кишечной флоры болгарской палочкой Мечникова»[39].

Течение ТИН

«Лёгкие поражения структуры и функции почек остаются незамеченными»[40]. «Значительное увеличение диуреза – полиурия (более 2000 мл за сутки), особенно в сочетании с никтурией (преобладание ночного диуреза над дневным), обнаруженное при хроническом заболевании почек, указывает на хроническую почечную недостаточность и иногда длительно остаётся единственным её проявлением»[41].

«Выделяют три степени токсической нефропатии. Легкая степень характеризуется появлением в моче белка, форменных элементов крови и цилиндров. Средняя степень проявляется,

помимо указанных симптомов, снижением диуреза, умеренным повышением мочевины, креатинина, калия и других метаболитов. Тяжёлая степень характеризуется картиной острой почечной недостаточности»[42].

«Клинические признаки острого лекарственного ИН разнообразны и неспецифичны, иногда об этом заболевании могут свидетельствовать симптомы распространённой аллергии. Первым клиническим признаком лекарственного ОИН бывает также повторная волна лихорадки после успешного лечения инфекции антибиотиками». Характерны полиурия, снижение плотности мочи, умеренная протеинурия и, конечно же, временна́я связь с приёмом лекарств[43]. «ОИН, обусловленный приемом НПВП, как правило, развивается спустя годы после постоянного приема!»[44].

«При некрозе эпителия канальцев происходит размножение сохранившихся нефроцитов и восстановление канальцев при условии, если были сохранены тубулярная базальная мембрана и сосудистый клубочек»[45].

К сожалению, белок в моче или лейкоциты побуждают фармакотерапевта назначить антибиотики при нераспознанном заболевании почек неинфекционной природы. При лекарственных нефритах и гломерулонефритах довольно часто встречается абактериальная лейкоцитурия, происхождение её неясно, но она «уводит мысль врача от правильного диагноза»[46].

Назначая антибактериальные средства, некоторые врачи не принимают во внимание нефротоксичность препаратов и полностью надеются на саногенез, механизмы самовосстановления почечной ткани. Забыл врач или не забыл, но у нас «все волосы на голове сочтены», всегда и у каждого пациента патогенезу противостоит саногенез[47]. Даже атеисты втайне надеются на Бога, хотя в переводе на материалистическую лексику это звучит иначе: «авось пронесёт». Бог, конечно, может сделать

чудо, но Он же создал землю и законы природы, которые продолжают исполняться. «Ибо истинно говорю вам: доколе не прейдет небо и земля, ни одна иота или ни одна черта не прейдет из закона, пока не исполнится всё». Мф 5:18.

«Физиологическая регенерация (от лат. regeneratio — возрождение) представляет собой процесс обновления функционирующих структур организма, является проявлением важнейшего свойства жизни — самообновления. Для физиологической регенерации характерны два взаимно противоположных процесса или фазы: разрушительная и восстановительная»[48]. При НПВП-нефропатии «характерно рецидивирующее течение. При отмене препарата обычно наступает выздоровление»[49].

Однако в борьбе противоположностей может побеждать и другая сторона. «В случае перехода острого интерстициального нефрита в хронический ТИН выявляют фиброз»[50]. «На месте же гибели нефронов отмечается значительное заместительное развитие соединительной ткани с последующим фиброзированием»[51]. При этом ТИН с гломерулонефритом развиваются параллельно один другому. При ТИН, обусловленном НПВП, в 57,1% случаев склероз клубочков сопутствует поражению интерстиция[52].

«Нарушение функции почек происходит у каждого четвёртого пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, однако специфические «почечные» факторы сердечно-сосудистого риска, которые выходят у этих больных на первый план и определяют прогноз, остаются мало известными широкой врачебной аудитории. Таким образом, на сегодняшний день приходится признать о неэффективности не только нефро-, но и кардиопротективного лечения у пациентов с нарушенной функцией почек»[53]. «В настоящее время отсутствует стратегия, способная предотвратить или остановить прогрессирование нефропатии до стадии терминальной хронической почечной недостаточности»[54].

Таким образом, поражение почек зачастую неуклонно порождает повреждение других функций и систем организма, не встречая настороженности и противодействия лечащего врача.

«Среди **метаболических ТИН** наиболее часто встречается гиперурикемическая и оксалатная нефропатии, как повреждение канальцев кристаллами солей»[55]. ТИН рано или поздно приводит к АГ. «В отличие от гипертонической болезни нефрогенная артериальная гипертензия является следствием какого-либо первичного почечного заболевания. Она имеет место у 30—35 % больных, страдающих различными видами артериальной гипертензии»[56]. А на роковой, 3-й стадии ХБП гипертензию отмечают в 80% случаев[57].

«Анемия наблюдается приблизительно у 1/4 больных различными заболеваниями почек ещё в доазотемической стадии». «Для оценки креатининэмии при ХПН практически можно пользоваться показателем гемолобина». Ведущая роль отводится нарушению продукции эритропоэтина, который образуется из эритрогенина, вырабатываемого почками, при контакте с альфа-глобулином плазмы. Эритропоэтин действует на стволовые клетки. Анемия также обусловлена травмированием эритроцитов вследствие микроангиопатии. Образовавшиеся шиповидные клетки бытро подвергаются гемолизу[58].

К поражению почек присоединяются болезни суставов. Коллеги из Оксфордского университета пишут, что почечная секреция мочевой кислоты снижается при приёме низких доз салицилатов (аспирина-АА), поэтому может обостриться подагра[59].

Итак, малосимптомный ТИН, исподволь начинающийся как раздражение и перегрузка почек (эти два поняттия применены другими авторами, ссылки указаны ниже), изменения пока ещё обратимые, со временем может явиться причиной перехода во вполне себе сформировавшиеся и серьёзные за-

болевания: фиброз, МКБ, артериальную гипертензию, анемию, артрит, артроз и пр., что требует от фармакотерапевта поликлиники назначать всё больше и больше синтетических препаратов. А ведь «у больных с нарушенной функцией почек резко повышается риск нежелательных явлений лечения и непредсказуемых лекарственных взаимодействий»[60].

Лечение ТИН

Многие терапевты задумываются над необходимостью нефро- (рено)протекции. Различные источники полагают, что такими свойствами обладают ИАПФ и сартаны. «К нефропротекторам относятся две группы препаратов: Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – лекарства, название которых заканчивается на «-прил»: эналаприл, лизиноприл, моноприл, периндоприл, рамиприл, фозиноприл и др. Блокаторы (антагонисты) рецепторов к ангиотензину II (БРА, АРА) – благодаря окончаниям международных наименований, препараты данной группы часто называют сартанами: лозартан, телмисартан, валсартан, азилсартан, ирбесартан и др»[61]. Хотя в инструкции, например, фозиноприла указаны неблагоприятные побочные эффекты: «Развитие или усугубление симптомов хронической почечной недостаточности, протеинурия, олигурия, гиперкреатининемия, повышение концентрации мочевины»[62]. Профессор Евгения Петровна Свищенко с соавт. утверждает, что они действительно имеют нефропротекторные свойства, однако перечеркиваются эти свойства тем, что ИАПФ имеют много побочных эффектов при АГ с хронической почечной недостаточностью. В то время как при сохраненной функции почек ИАПФ реже вызывают побочные эффекты. Нарушения функции почек считаются побочными эффектами, обусловленными фармакологическим действием ИАПФ и рекомендуется в первые дни делать анализ

крови на уровень креатинина. При этом рискованным считают назначение ИАПФ не только при стенозе почечной артерии, но и при нарушении микрососудистого русла и застойной сердечной недостаточности. «Отмена препарата, как правило, способствует нормализации функции почек»[63].

Однажды ко мне приехали на приём издалека родители с мальчиком Сашей 8 лет. Ему был выставлен диагноз «гломерулонефрит» и назначен эналаприл по таблетке два раза в день. Давление у Саши было 120–80 мм рт. ст., анализы мочи почти нормальные, разве что понижена концентрационная функция мочи. Мальчик был активным, жалоб никаких не предъявлял, дома бегал по улице как все, питался обычно, как все дети учился в школе. Я порекомендовал родителям постепенно отменить эналаприл, потому что он мог разрушить почки. Но простые селяне меня не послушались, ведь я всего лишь фитотерапевт на хуторе, а назначивший эналаприл врач – ого-го! – нефролог из облбольницы. Через год меня встревожил звонок по телефону – родители Саши слёзно просили найти в Петербурге ребёнку почку для пересадки. Скорее всего, эналаприл разрушил почки, как я и предполагал. И ничем уже Саше я помочь не мог. Здесь очевидно сработала вера благородного Энтузиаста из облбольницы в нефропротекторное действие ингибиторов АПФ и простая народная вера в великих жрецов облбольницы, у которых есть таинственные снадобья, волшебно исцеляющие болящих. Лучше бы все стороны лечебного процесса просто доверились саногенезу.

Специалисты Оксфордского университета также к важным побочным эффектам ингибиторов АПФ относят поражения почек, которые, как правило, начинаются с протеинурии[64]. Автор фундаментальных работ по клинической фармакологии Бертрам Г. Катцунг утверждает, что побочные эффекты, общие для всех

ИАПФ, включают острую почечную недостаточность[65].

Если же говорить о лечении острого интерстициального нефрита, то «контролируемых исследований по эффективности глюкокортикостероидов при лекарственных поражениях почек не проводилось, рекомендации основаны на ретроспективном анализе. Влияние использования ГКС на формирование ХБП после ОИН не доказано»[66]. Впрочем, не буду далее развивать тему лечения ОИН – это более касается нефрологов специализированных учреждений, но не терапевтов поликлиники, а именно преимущественно для последних я поднял тему ТИН. Однако для фармакотерапевтов новости неутешительные. «Способов лечения ТИН, эффективность которых была бы доказана в контролируемых исследованиях, не разработано»[67],– отмечается в Национальном руководстве по нефрологии.

Благодаря знакомству с литературой об использовании фармакотерапии, автор этих строк имеет веские основания заподозрить, что синтетические препараты не могут быть нефропротекторами по определению. Тем более, что ксенобиотики выводятся в основном почками, а «процессы концентрирования (ультрафильтрация) и селективного транспорта (реабсорбция, секреция), протекающие в почках, требуют больших затрат энергии (АТФ, глюкоза и др.) и присутствия соответствующих ферментов и высокоэнергетических транспортных систем»[68]. Активный транспорт «осуществляется за счёт использования метаболической энергии. Обычно это связано с транспортом молекул против химических и электрических градиентов, поэтому такой транспорт называют активным»[69].

Итак, нехватка энергии в клетке – краеугольный камень в процессе повреждения клетки. «Реабсорбция и секреция являются энергозависимыми процессами. Клетки проксимального канальца отличаются высоким содержанием митохондрий, для обеспечения

требуемого количества АТФ», – напоминают токсикологи[70].

Ишемия и гипоксия (нехватка кислорода), приводят к «значительному расходованию энергетических ресурсов, накоплению недоокисленных продуктов обмена с развитием ацидоза, котрый повреждает клеточные мембраны... В результате клетка погибает», – отмечают в своей монографии 1991 года «Растения – антигипоксанты» профессор Леонид Васильевич Пастушенков и Елена Евгеньевна Лесиовская[71].

После длительной клинической работы подход к терапии почечных заболеваний окончательно сформировался к 2014 году. Профессор Елена Евгеньевна Лесиовская пишет: «Нефропротекторы – это группа лекарственных средств, обладающих высокой антигипоксической активностью и способных восстанавливать функции и структуру нефронов, а также предотвращать их повреждение при различных патологических состояниях и действии нефротоксических веществ. К нефропротекторам предъявляются следующие требования:

– безопасность и отсутствие нефротоксичности;

– эффективность при различных нефропатиях;

– антигипоксическая и антиоксидантная активность, необходимые для восстановления клеточного дыхания в тканях почек при гипоксии на фоне патологии;

– противовоспалительные свойства (профилактика и лечение экссудации и фиброзирования клубочков и канальцев);

– ангио- и мембаропротекторные свойства, необходимые для нормализации микроциркуляции в клубочках почек и проницаемости базальной мембраны клубочков при гломерулопатиях и нефропатиях на фоне аутоиммуных заболеваний (аутоиммунного тиреоидита, системной красной волчанки и др.), сахарного и несахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний;

– иммуномодулирующая активность – важнейший вид актив-

ности при лечении гломерулонефритов и других аутоиммунных поражений почек;

– диуретическая активность – восстановление диуреза часто требуется при нарастании отёков и для выведения токсинов и метаболитов из организма».

Есть аптечные формы нефропротекторов: канефрон, леспефлан, солидаго, цистиум. Однако многие терапевты предпочитают природные источники, которые можно заготовить самим (сушка, экстракт): берёзу (листья июньские), будру плющевидную (траву), василёк синий или прижаточешуйчатый (цветки), горец птичий (траву), грыжник Бессера или гладкий (траву), золотарник обыкновенный (траву), золототысячник, виды (траву), исландский мох (слоевища), крапиву (всё растение), кукурузные рыльца, лабазник вязолистный (листья с цветками), липу (листья), морковь дикую (плоды), ортосифон тычиночный (почечный чай, траву), репяшок аптечный (траву), стальник пашенный (траву), фиалку полевую или трёхцветную (траву), череду трёхраздельную (траву), шлемник виды (траву), ясменник душистый (траву)[72].

При ХТИН растения-нефропротекторы принимают непрерывно в течение года. Учитывая толерантность, то есть ослабление эффекта через два месяца, принимают по два месяца или по месяцу. Некоторые терапевты склонны назначать по одному растению, – тогда эффект каждого легко оценить. Другие из имеющегося растительного сырья делают сбор из 3–4 наименований, учитывая иную патологию, сочетанную с ХТИН.

При подозрении на ишемию почек назначают противотромботические и улучшающие реологические свойства крови растения: трава грыжника гладкого или грыжника Бессера, донника, плоды каштана конского, трава лабазника вязолистного или шестилепестного, листья лещины, листья липы, трава манжетки, трава якорцев стелющихся. Любопытно, что при присоединении этих

растений к исходной терапии ИАПФ гипотензивная эффективность последних в некоторых случаях существенно повышалась, что требовало снижения дозы. И ещё удивительно, что Господь Бог создал растения, сочетающие в себе нефропротекторные и разжижающие кровь свойства: грыжник, лабазник и липу[73].

Закон «белого пятна» в медицине. Феномен уро- против нефро-

«Клинические признаки ТИН малоспецифичны и в большей степени отражают основное заболевание, при котором сформировалось тубулоинтерстициальное поражение почек. Возможны как олиго-, так и полиурия»[74]. Ряд симптомов ХБП похож на симптомы простатита и аденомы: полиурия, никтурия, дискомфорт в промежности и мочеиспускательном канале, императивные позывы (трудно терпеть позыв, надо бежать в туалет), ирритативные (симптомы раздражения)[75]. «При развитии нефропатии вначале появляются признаки раздражения: гипостенурия, гипопротеинурия, эритро- и цилиндрурия у 75% больных»[76].

Главный уролог Санкт-Петербурга профессор Борис Кириллович Комяков отмечает также следующие симптомы, общие для болезней почек, простатитов и ДГПЖ в нетяжёлых случаях:

Поллакиурия – учащённое мочеиспускание малыми порциями.

Ноктурия – необходимость пробуждения ночью для опорожнения мочевого пузыря (два или более мочеиспускания за ночь).

Ишурия – задержка мочеиспускания. При хронической задержке мочеиспускания больной мочится с трудом вялой ослабленной струей, при этом в мочевом пузыре сохраняется так называемая остаточная моча[77].

Таким образом, ХТИН, МКБ, хронические простатит и ДГПЖ на первом этапе развития заболеваний имеют похожие

симптомы, в определённой мере связанные с раздражением и перегрузкой[78]. Празозин и теразозин могут вызвать учащённое мочеиспускание[79].

Урологи рекомендуют дифференцировать хронический простатит с МКБ. Обычно при простатите назначают антибиотики, альфа-адреноблокаторы, НПВС, ингибиторы 5-альфа-редуктазы, солодку в составе препарата простанорм и пр[80]. Сразу отметим, что солодка обладает эстрогеноподобным действием[81], а также АКТГ-подобным эффектом[82], задерживает воду и способствует появлению отёков и повышению АД.

По поводу антибиотиков мнения учёных расходятся. Коллеги из Малороссии при синдроме хронического абактериального простатита/простатодинии, несмотря на отсутствие бактерий, рекомендуют антибактериальную терапию из-за вероятной роли криптогенных (труднокультивируемых) микроорганизмов в этиологии заболевания, потому что она «приносит облегчение»[83]. Другие специалисты пишут: «Возможно, некоторая часть сообщений о неудаче терапии простатита связана с тем, что под этим диагнозом ошибочно подвергались лечению лица с... простатодинией» (неясная тазовая боль-АА)[84]. Третьи наоборот, оптимистично смотрят на назначение антибактериальных препаратов даже для профилактики рецидивов простатита[85]. Не принимая во внимание, что «антибиотики вызывают острый канальцевый некроз, сульфаниламиды – внутриканальцевую обструкцию кристаллами сульфаниламидов»[86]. Четвёртые утверждают, что «по современным данным, доля действительно бактериальных простатитов в структуре всех простатитов относительно невелика и составляет около 10%»... При абактериальном простатите «ввиду низкой эффективности и существенного «параллельного ущерба» следует считать необоснованным и даже ошибочным назначение этим больным повторных курсов антибиотикотера-

пии»[87]. В общем, часто мнения противополагаются друг другу. Как только начинается путаница и разномыслие, сразу всплывает ощущение белого пятна в медицине. По закону белого пятна любые стандарты здравоохранения невозможны и в неясных условиях срабатывает только врачебное искусство.

И с чего это взяли урологи, что мочевыводящие пути должны быть стерильными? Профессор Алан Г.Б. Ву напоминает из далёкого Сан-Франциско: «Микроорганизмы в норме живущие на поверхности тела или в различных полостях тела без инвазии или вреда для организма хозяина, относятся к нормальной флоре... Эти организмы помогают предотвратить колонизацию, инвазию и инфицирование патогенными микроорганизмами». Для уретры он считает нормальной флорой коагулонегативные стафилококки, дифтероиды, стрептококки, Mycobacterium spp., Bacteroides sp. Any, Fusobacterium spp., Peptostreptococcus spp.[88] И хотя автор данной статьи патриот, однако с прискорбием отмечаю, что мало кто из урологов слышит голос из далёкой Калифорнии и рассуждает о дисбактериозе мочевого тракта, о колонизационной резистентности как защите от патогенов и о вреде антибиотиков, вызывающих дисбактериоз.

Поэтому приходится оптимизировать ряд назначений. Некоторым больным показана отмена антибактериальных средств (сразу), препаратов солодки, могущих вызвать задержку воды и АГ (простанорм и др., сразу), простатилена с диметилсульфоксидом (который противопоказан при почечной недостаточности, сразу)[89], альфа-адреноблокаторов (особенно при тенденции к гипотонии[90], которую они вызывают, постепенно) и ингибиторов 5-альфа-редуктазы (смысл приёма которых пока неясен, постепенно). После отмены у ряда пациентов уменьшаются или исчезают вышеуказанные симптомы, что может говорить об уменьшеннии проявлений ХТИН.

«Ограничение потребления алкоголя, кофе и других препаратов и веществ с диуретической активностью» – рекомендует при ДГПЖ и других заболеваниях предстательной железы академик РАН Петр Витальевич Глыбочко[91]. О кофеине, а это серьёзный вопрос, подробнее поговорим ниже. Можно также назначить нефропротектор листья липы сердцевидной на 1–2 месяца, и стойкое улучшение симптомов подтвердит правильный выбор врача.

Так что получается в некотором измерении фантастическая картина: урология в смысле длительных и агрессивных назначений ксенобиотиков словно держит в осаде неприступную крепость мужественных нефронов, с каждым месяцем или годом всё более подтачивая силы защитников страны Нефрос. Подобное ви́дение позволило нам назвать резистентные к терапии случаи или ухудшение динамики ХТИН и МКБ феноменом «уро- против нефро-». Характерно, что после отмены ряда препаратов динамика становилась положительной, особенно при использовании фитонефропротекторов.

Профилактика ТИН. Второй закон белого пятна в медицине

«ТИН-это заболевание, представляющее реальную угрозу жизни больного. Поэтому крайне важна его профилактика»[92]. «Профилактика развития и прогрессирования ХТИН – приоритетная задача здравоохранения»[93].

Анальгетическая нефропатия развивается при длительном приеме обычно через 4–12 лет[94]. Однако, как мы помним, ТИН развивается параллельно с гломерулонефритом.

«Латентная стадия хронического гломерулонефрита проявляется изолированным мочевым синдромом. Продолжительность латентной стадии колеблется от нескольких лет до 10–15 лет

и более», – пишет член-корреспондент РАН Глеб Борисович Федосеев[95]. Исход ХБП – гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз и, наконец, нефросклероз[96].

Таким образом, до полутора десятилетий и даже более являются периодом нашего рассмотрения.

Но тут нас ждёт открытие – этот длительный период жизни пациента есть для современной медицины большое белое пятно! Профессор Борис Ильич Шулутко восклицает: «Практически все (!) заболевания почек в период их функционального благополучия неподвластны нашим лечебным воздействиям. Нефрологический тупик...Очевидно и то, что существует практическая беспомощность врача на ранних этапах заболевания и прекрасно разработанная помощь терминальным больным»[97]. Следовательно, по закону белого пятна в медицине, на долгие годы теряют свой смысл стандарты здравоохранения, потому что на пользу пациенту может сработать только врачебное искусство. Ибо второй закон белых пятен медицины гласит: стандарты – для чиновников, а врачебное искусство – для пациентов.

При ХТИН происходит «постепенное снижение клубочковой фильтрации с незаметным началом» – говорят нефрологи[98]. «Трудно провести грань между лечением и профилактикой», – отмечает академик РАН Николай Алексеевич Мухин[99]. Особенно трудно различить начинающуюся исподволь патологию почек в связи огромным многомиллионным контингентом молодых женщин, принимающих пероральные контрацептивы, так же как и с огромным многомиллионным контингентом пенсионеров, принимающих статины, вызывающие поражение почек[100].

Академик АМН СССР Евгений Михайлович Тареев писал: «По нашему мнению, два раздела почечной патологии: развитие гломерулонефрита вирусной этиологии и, равным образом, лекарственной патологии – представляют два наиболее суще-

ственных поля роста медицинской науки, имеющих огромное теоретическое и практическое значение в оздоровлении населения»[101]. Евгений Михайлович не пользовался термином ИН, на что указывала Ирина Евгеньевна Тареева[102], и позднее нозология вирусных нефропатий все более расширялась включая аденовирусные, энтеровирусные нефропатии, поражение почек вирусами А, В, С и др.[103]. Известно, что только в кишечнике здорового человека существуют около 1200 видов вирусов[104], остаётся только надеяться на собственный иммунитет. С этого угла зрения видится опасность излишнего применения антибактериальных средств. Не вызовут ли они активацию дремлющей инфекции? Известно, что антибиотики способствуют усугублению иммунодефицита. «Антибиотики пролонгированного действия имеют свойство кумуляции в организме, и отдалённых последствий этого свойства никто не изучал»[105]. Можно ли надеяться на использование в подобных случаях вирусной природы ТИН и гломерулонефрита нефротоксичных ацикловира или интерферонов? Вряд ли. Гораздо безопаснее противовирусные растения и фитонефропротекторы.

...

Приблизительно два миллиона нефронов двух почек фильтруют 180 л плазмы крови в сутки, образуя литр мочи[106]. В ответ на повреждение или перегрузку канальцевый эпителий усиливает синтез цитокинов, способствующих тубулоинтерстициальному воспалению и склерозу. Уменьшение массы функционирующих нефронов более чем на 50% уже само по себе является фактором прогрессирования хронической почечной недостаточности[107]. К сожалению, «репаративная регенерация с образованием новых нефронов не происходит»[108]. И с уменьшением количества нефронов формируется олигонефрония — несоответствие числа действующих нефронов потребностям организма[109]. Знаменитый

французский писатель Оноре де Бальзак написал весьма прелюбопытный роман «Шагреневая кожа», в котором шагреневая кожа со временем сжимается и дни человеческие её хозяина сокращаются. Как будто написано о хронической болезни почек. Сам Бальзак укоротил свою земную жизнь, как некоторые полагают, благодаря злоупотреблению кофе.

Если же вернуться к медицине, профессор Иван Станиславович Ролик говорит о возможности предотвращения дальнейшей гибели нефронов и усилении процессов регенерации оставшихся, что позволяет затормозить прогрессирование почечной патологии[110].

О почечной гипертензии. Насколько применима антигипертензивная терапия в условиях ХБП? «На сегодняшний момент имеются веские аргументы, свидетельствующие о неблагоприятном влиянии низкого уровня АД на скорость прогрессирования ХБП. Авторы связывают полученные результаты с острым и хроническим ишемическим повреждением почек». Называются цифры от 110 до 140–160 мм. рт. ст., то есть оценить риск ишемического повреждения почек предлагается каждому врачу, потому что стандарт доведения АД до целевого уровня 120–129 мм. рт. ст. небезопасен для почек в связи с риском эпизодов гипотонии на фоне антигипертензивной терапии[111].

Что же касается анемии, то от препаратов железа желательно воздержаться, так как они противопоказаны при хронических заболеваниях почек и гипертензии[112].

«Золотые правила», позволяющие сохранить почки здоровыми известны: не злоупотреблять солью, мясом, алкоголем, обезболивающими, пищевыми добавками, неизвестными фитопрепаратами, исключить курение и контакты с ядами и т.д[113]. Однако факторы бывают контролируемые и неконтролируемые. Мы можем посоветовать пациенту не употреблять алкоголь и не курить, но мы не сможем это проконтролиро-

вать. Врач контролирует преимущественно назначение препаратов, и это его ежедневная работа. Например, от рентгеноконтрастных методов исследования почек лучше воздержаться, так как происходит рост лекарственной патологии ХБП «в связи с внедрением в практику новых лекарственных препаратов и различных рентгеноконтрастных методов исследований»[114]. «Острая почечная недостаточность, вызванная применением йодоконтрастных средств, по данным исследований Французского нефрологического совета, в последние годы составляет 18% в год во всех случаях острой патологии почек»[115].

В питание больных ХБП целесообразно включать зелень, особенно нефропротектора кинзы и иммунопротектора укропа; а так же свежие соки из лекарственных растений в небольшой дозе. Кисломолочные продукты обязательны. Мясо, богатое пуринами, желательно ограничить, заменить рыбой, полезны посты.

Кофеин

Кофеин входит в большинство таблеток «от головной боли», в результате применения которых возможен ХТИН[116]. Однако он же –вещество повседневного использования на кухне у каждого человека. Кофеин содержится не только в чае, кофе, но и в какао, шоколаде, продуктах из орехов кола. По классификации диуретиков ранее он относился к производным ксантина[117]. Он даёт умеренный диуретический эффект[118]. Кофеин относится к алкалоидам, группе веществ, обладающих токсическим действием и способных иногда кумулировать в организме. Мишенью для токсического действия кофеина являются дистальные канальцы нефрона[119]. Он оказывает прямое повреждающее действие на клетки канальцевого эпителия, вызывая дистрофические изменения в них с последующим отторжением[120].

В настоящее время широко распространена практика добавления в кофе или кофейный суррогат фармацевтического кофеи-

на[121]. «Диуретики синтетического происхождения подвергаются в канальцах активной секреции с затратами энергии и могут усугубить течение воспаления»[122]. «Абсолютно недопустимо комбинирование нефротоксических препаратов между собой, а также с диуретиками и препаратами, нарушающими электролитный баланс в организме»[17]. «В 83,6% случаев терапии диуретиками их применения можно было бы избежать в связи с отсутствием чётких показаний», – считает профессор Михаил Михайлович Батюшин. И даже сообщает о возможности рабдомиолиза при использовании кофеина[124].

Метиксантины, к которым относится кофеин, могут вызвать синдром обкрадывания[125], усугубляющий ишемические поражения органов. Ксантинурия, как известно, наследственное заболевание. Однако оно может быть вызвано ятрогенно назначением аллопуринола, приводящего к накоплению и экскреции ксантина, сопровождающейся формированием ксантиновых кристаллов в канальцах. Высокий уровень ксантина в почечных канальцах и плохая растворимость этого соединения в моче создают благоприятную среду для кристаллизации ксантина в моче и повреждению почек[126]. Не исключено, что избыточное и постоянное употребление кофеина действует подобным образом. «Кофеин, хотя и повышает диурез, выводя при этом мочевую кислоту, в то же время, повышая основной обмен, увеличивает образование мочевой кислоты»[127]. А здесь и до уратной нефропатии (уратного ТИН) недалеко с последующими суставными нарушениями в виде подагры. Обычно авторы монографий научно намекают на шашлык с водкой, однако частый чаёк с шоколадкой тоже может внести свою лепту в перегрузку и раздражение почек.

Некоторые пациенты не могут освободиться от кофеиновой зависимости одномоментно. Тогда можно применить ступенчатый процесс. Шаг первый: после несчётных чашек кофе или чая пе-

рейти на три – утром, в обед и вечером. Шаг второй: кофе (чай) два раза в день, утром и вечером. Шаг третий: один раз, утром. При необходимости приходится убирать и утренний приём этого стимулятора. Его роль в симптоматике нарушений мочевой сферы легко оценить тестовой отменой на три недели (полностью). Нарушения мочеиспускания могут уменьшиться или прекратиться. Возможен провокационный тест: после съеденной половины плитки шоколада артериальное давление может существенно подняться, а гипертензия – одно из проявлений ТИН.

Русские люди никогда ранее не пили настой листьев чайного куста, они пили травы, например, лабазник или таволгу, которая кроме нефропротекторного действия еще и улучшает микроциркуляцию.

Несколько мыслей в завершение

Почему так хороша классификация нефритов профессора Леонида Васильевича Пастушенкова и профессора Елены Евгеньевны Лесиовской? Если из всех звеньев патогенеза выделить преимущественные, консервативно можно повлиять на четыре вида, которые представлены в научной литературе уже почти четверть века: гломерулонефрит (аутоиммунный), пиелонефрит (бактериальный), МКБ (метаболический), ТИН (лекарственный, токсический)[128]. В силу простоты логики и простоты проверки эта классификация практична. Аутоиммунную патологию пытаются остановить гормонами и цитостатиками, и это понятно. Бактериальный пиелонефрит подавляют антибактериальными средствами. Кстати говоря, у некоторых гипертоников временно падает артериальное давление после применения, например, нитроксолина. Снижается микробное воспаление – снижается артериальная гипертензия. МКБ это вообще белое пятно медицины, потому что все словно ждут, когда камни вырастут до такой степени, что приходится их

удалять оперативно или дроблением. А между тем метаболическую природу доказывают несколько простых манипуляций: иногда можно заменить известковую питьевую воду на мягкую – и камни перестанут расти. Поесть арбузов – камни начнут выходить. ТИН – тоже белое пятно медицины. Но иногда достаточно убрать раздражающий дистальные канальцы нефрона кофеин и никтурия с полиурией, артериальная гипертензия заметно уменьшатся.

Однако наблюдается тенденция к объединению ИН с гломерулонефритом. ОИН связан с иммунокомплексными реакциями, сообщают специалисты Оксфордского университета[129]. С этим вполне согласны и наши ведущие специалисты: «Помимо тубулоинтерстициального нефрита как самостоятельной нозологической формы различают тубулоинтерстициальный компонент при ряде клубочковых заболеваний почек, в том числе и при хроническом гломерулонефрите»[130].

Что же нам даёт изменение в классификации с целью всем болящим поставить диагноз ХБП? Профессор, нефролог Евгений Михайлович Шилов пишет, что «внедрение термина ХБП в нормативные документы, медико-экономические стандарты встречает значительные трудности»[131]. Пока это выглядит как упрощение и похоже на отклонение полёта научной мысли в туманность и мало что вносит в процесс понимания причины патологии и последующих лечебных действий. Новая формулировка диагноза ХБП может означать лишь то, что при СКФ менее 60 мл/мин на 1,73 м^2 у каждого пациента лечащий врач не должен применять НПВС, антибиотики и сульфаниламиды (в том числе сахароснижающие[132]), а так же прочие нефротоксичные препараты. Как писал патриарх русской нефрологии академик РАН Николай Алексеевич Мухин: «В настоящее время лекарственная нефротоксичность становится одним из важных

факторов инициации и прогрессирования ХБП»[133]. Создается впечатление, что в подобной ситуации применять кроме фитотерапии и гомеопатии уже почти ничего нельзя. «Показателен пример Австралии и многих стран Европы, где спустя ряд лет после запрета безрецептурной продажи анальгетиков и НПВП процент больных с анальгетической нефропатией среди поступающих на диализ или трансплантацию почки, снизился в несколько раз»[134]. Закрадывается подозрение, что во Всемирную организацию здравоохранения, изменившую классификацию, засланы тайные фитотерапевты и гомеопаты, помощники мужественных нефронов. А помогать нужно, тем более пожилым пациентам, у которых «уменьшается количество функционирующих клубочков почек, СКФ (на 35–50%) и канальцевая секреция»[135]. Но каждую конкретную ситуацию может оценить только врачебная интуиция. И снова с Запада доносятся далёкие голоса: «Дозозависимая токсичность часто возникает в условиях, когда ухудшение функции почек не распознано»[136].

P.S. На официальном сайте http://cr.rosminzdrav.ru/#!/ находим «Тубулоинтерстициальные болезни почек N10 –N16», открываем и видим: «Хронический тубулоинтерстициальный нефрит N11». Потом открываем этот раздел и видим как ТИН перетекает нелогично в «Необструктивный хронический пиелонефрит, связанный с рефлюксом N11.0 Хронический обструктивный пиелонефрит N11.1». И затем открываем и видим вовсе абсурд: «В лечении хронического пиелонефрита ведущее значение имеет антибактериальная терапия. Это заболевание способны вызывать многие виды микроорганизмов» – то есть ТИН назвали пиелонефритом и рекомендуют лечить микробный невесть откуда взявшийся в разделе ТИН пиелонефрит антибиотиками которые как раз и вызывают ТИН. Круг замкнулся. Минздраву двойка, нефрологам, подписавшимся под

абсурдом – римское Pollice verso – палец вниз. Очень надеемся, что ситуация в Росминздраве по поводу ТИН будет исправлена. Закончим главу на оптимистической ноте.

Источники

1. http://morbi-interni.narod.ru/Literature/nephrit.pdf
2. Урология: национальное руководство / прод ред Н.А. Лопаткина. М., 2013.
3. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 2000. – С. 329.
4. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
5. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. / Под ред. Н.А. Мухин. М., 2016. – С.487.
6. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств [Электронный ресурс] / Андреев Д.А., Архипов В.В., Бердникова Н.Г. и др. / Под ред. Н.В. Юргеля, В.Г. Кукеса. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. Гл 2.
7. Общая врачебная практика: национальное руководство / под ред. акад. РАМН И.Н.Денисова, проф. О.М.Лесняк. М., 2013. Т. 1. – С. 598; Дмитриева О.В. Прогнозирование и профилактика хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного терапией НПВП. Ростов-н/Д., 2009.
8. Цит. по https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
9. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова. – С. 7.
10. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 2000. – С. 334.
11. Самура Б.А., Дралкин А.В. Фармакокинетика: пособие для фарм. вузов и факультетов. Харьков, 1996. – С. 170.
12. https://www.kazedu.kz/referat/112638/1
13. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
14. Клиническая Фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю.Б.Белоусов, К.Г.Гуревич. М., 2005. С. 248; Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М.Батюшин. Элиста, 2007. С. 32; Клиническая нефрология. Т.1 (под ред. Е.М. Тареева). М., 1983. – С. 141.
15. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М., 2003. – С. 375.
16. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов (в двух томах). Под ред Г.Б. Федосеева, Ю.Д. Игнатова. СПб., 2004. Т. 2 – С. 230-231.
17. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология. 2007. Т. 1 С. 305, 314.
18. Рябов. С.И. Нефрология: Руководство для врачей. СПб., 2000. – С. 298.

19. Горбачёв В. В., Горбачёва В. Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. Мн., 2002. – С. 206.
20. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2011. – С. Б- 646.
21. Тиктинский О.Л. Александров В.П. Мочекаменая болезнь. СПб., 2000. – С. 38.
22. Лесиовская Е.Е., Бахтина С.М., Бойко И.Н. Витамины. Макро- и микроэлементы. Учебное пособие / Под ред. проф. Е.Е.Лесиовской. СПб., 2004. – С. 22. Справочник по диетологии / Под ред. А.А.Покровского, М.А.Самсонова. М., 1981. – С. 458.
23. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
24. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред Н.А.Мухин. М., 2016. – С. 489, 493.
25. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М., 2014. – С. 134.
26. Основы кардиоренальной медицины / Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. М., 2014. Гл.3.
27. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2017. – С. 3-970.
28. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б. Белоусова, В.Г. Кукеса, В.К. Лепахина, В.И. Петрова. М., 2014. – С. 518.
29. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология. 2007. Т. 1 – С. 191.
30. Суворов А.В. Справочник по клинической токсикологии. Нижний Новгород, 1996. – С. 48.
31. http://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news _ details.php?ELEMENT _ ID=10026
32. https://elibrary.ru/item.asp?id=24311837
33. Р.Х. Райс, Л.Ф. Гуляева. Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций. Новосибирск, 2003. МО РФ, Университет Калифорния, Дэвис, США.
34. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 2000. – С. 334-335.
35. Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2 т. / Под ред. акад. РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М.Лесняк. М., 2013. Т. 2 С. 598
36. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 2000. – С. 415.
37. Дегтярёва И.И. Клиническая гастроэнтерология: Руководство для врачей. М., 2004. С. 196-215. Доказательная фитотерапия: учебник / Е.Е.Лесиовская. М., 2011. Т.2 – С. 186-207.
38. http://www.freepatent.ru/images/patents/508/2509566/patent-2509566.pdf
39. Клиническая нефрология. Т.2 /Под ред. Е.М.Тареева/. М.1983. – С. 46– 47.
40. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М., 2003. – С. 373.
41. Клиническая нефрология. Т.1 (под ред. Е.М. Тареева). М. 1983. С. 139.
42. Суворов А.В. Справочник по клинической токсикологии. Нижний Новгород. 1996. С. 48.

43. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 200. – С. 330-331.
44. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
45. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство. М., 2003. – С. 238.
46. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М.Батюшин. Элиста, 2007. – С. 59.
47. Кокосов А.Н. Саногенез (о науке и практике врачевания). СПб., 2009.
48. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство. М., 2003. – С. 91.
49. Общая врачебная практика: национальное руководство. Т. 1. / прод ред акад РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк, М., 2013. – С. 598
50. Общая врачебная практика: национальное руководство. Т. 1. / прод ред акад РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк, М., 2013. – С. 598
51. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство. М., 2003. – С. 239.
52. Дмитриева О.В. Прогнозирование и профилактика хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного терапией НПВП. Ростов-н/Д., 2009.
53. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова. – С. 6.
54. Основы кардиоренальной медицины / Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А. М., 2014. Гл.7.
55. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 200. – С. 334-335.
56. Урология : учебник / Б. К. Комяков. 2012.
57. Нефрология. Национальное руководство. Краткое издание. / Под ред. Н.А.Мухин. М., 2016. – С. 34.
58. Клиническая нефрология. Т.2 /Под ред Е.М.Тареева/. М.1983. – С. 95, 97.
59. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер с англ. М., 2000.– С. 697.
60. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова.
61. https://rule15s.com/knowledge/nefroprotektory-na-zashchite-vashikh-pochek
62. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. М., 2019. – С. Б-970
63. Е.П.Свищенко, В.Н.Коваленко. Гипертоническая болезнь и вторичные гипертензии. Киев, 2002. – С. 371-372.
64. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер с англ. М., 2000. – С. 280.
65. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология. 2007. Т. 1 – С. 215.
66. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
67. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред. Н.А.Мухин. М., 2016. – С. 492.
68. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты : клиническое применение. Руководство. М., 2003. – С 236.

69. Н.Н. Каркищенко, В.В. Хоронько, С.А. Сергеева, В.Н. Каркищенко. Фармакокинетика. Ростов-н/Д., 2000. – С. 24.
70. Р.Х. Райс, Л.Ф. Гуляева. Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций. Новосибирск, 2003. МО РФ, Университет Калифорния, Дэвис, США.
71. Пастушенков Л.В., Лесиовская Е.Е. Растения-антигипоксанты. (фитотерапия). СПб., 1991. – С. 3–4.
72. Доказательная фитотерапия: учебник / Е.Е.Лесиовская. М., 2014. Т. 2 – С. 293-294, 307–309.
73. Избавление от недугов. Т.1 /А.А.Алифанов. СПб., 2018. Ч. 2.
74. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред. Н.А. Мухин. М., 2016. С. 490.
75. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А.Лопаткина. М., 2013. С. 539-540, 858-861; Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова.
76. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М., 2003. – С. 389.
77. Урология : учебник / Б. К. Комяков. 2012. Гл. 3.
78. Педиатрия: национальное руководство. М., 2009. Т1. – С. 676.
79. В.Г. Кукес. Клиническая фармакология. М., 2015. С. 329.
80. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А.Лопаткина. М., 2013. – С. 542, 543-546.
81. Растительные ресурсы России: Дикорастущие цветковые растения, их компонентный состав и биологическая активность. Т.3 / Отв. Ред. А.Л. Буданцев СПб, М., 2010. – С. 39.
82. Дикорастущие полезные растения России / Отв. ред. А.Л.Буданцев, Е.Е.Лесиовская. СПб., 2001. – С. 275.
83. Урология: учебник для студ. высших мед. учебн. заведений / С.П.Пасечников, С.А. Возианов, В.Н. Лисовой. Винница, 2015. – С. 199, 204.
84. Молочков В.А., Ильин И.И. Хронический уретерогенный простатит. М., 2004. – С. 173.
85. Урология: национальное руководство / под ред. Н.А.Лопаткина. М., 2013. – С. 544.
86. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf
87. Интегративная урология. Руководтство для врачей / под ред. П.В.Глыбочко, Ю.Г.Аляева. М., 2014. – С. 325- 326.
88. Алан Г.Б. Ву. Клиническое руководство Тица по лабораторным тестам. М., 2013. – С. 1131.
89. http://medside.ru/dimetilsulfoksid
90. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова.
91. Интегративная урология. Руководтство для врачей / под ред. П.В.Глыбочко, Ю.Г.Аляева. М., 2014. – С. 136.
92. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А.Мухина. М., 2014. – С. 319.
93. ГОУ ВПО РГМУ Дмитриева О.В. Прогнозирование и профилактика

хронического тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного терапией нестероидными противовоспалительными препаратами. Ростов-н/Д, 2009.

94. Общая врачебная практика: национальное руководство. Т. 1. / прод ред акад РАМН И.Н. Денисова, проф. О.М. Лесняк, М., 2013. – С. 598.

95. Синдромная диагностика и базисная фармакотерапия заболеваний внутренних органов (в двух томах). Под ред Г.Б. Федосеева, Ю.Д. Игнатова. СПб., 2004. Т. 2 – С. 212.

96. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред Н.А.Мухин. М., 2016. – С. 30.

97. Стандарты диагностики и лечения внутренних болезней / Б.И.Шулутко, С.В.Макаренко. СПб., 2009. – С. 385-386.

98. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf

99. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред Н.А.Мухин. М., 2016. – С. 34.

100. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепахина, В.И.Петрова. М., 2014. – С. 135-137.

101. https://www.rnmot.ru/public/files/library/0/saratov _ 2014 _ 42.pdf

102. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 200. – С. 329.

103. Рябов. С.И. Нефрология: Руководство для врачей. СПб., 2000. – С. 391.

104. Кокосов А.Н. Саногенез (о науке и практике врачевания). СПб., 2009. – С. 94.

105. Шабашова Н.В. Часто болеющие дети: причины, иммунопатогенез и иммунореабилитация. СПб., 2017. – С. 35.

106. Р.Х. Райс, Л.Ф. Гуляева. Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций. Новосибирск, 2003. МО РФ, Университет Калифорния, Дэвис, США.

107. Педиатрия: национальное руководство. М. 2009. Т1. – С. 676–677.

108. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство. М., 2003. – С. 239.

109. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова. – С. 17.

110. Ролик И.С. Фетальные органопрепараты: клиническое применение. Руководство. М., 2003. – С. 239.

111. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова.

112. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепахина, В.И.Петрова. М., 2014. – С. 917.

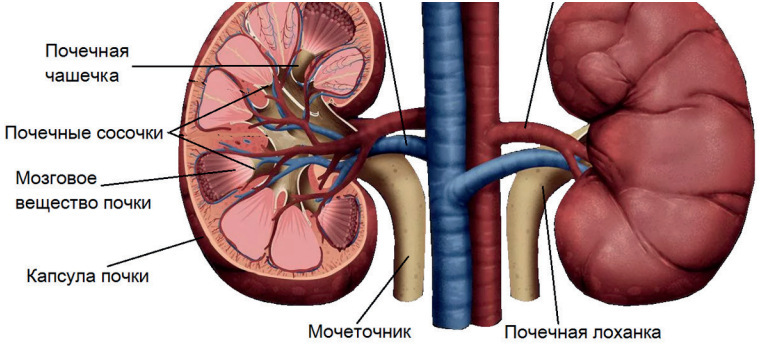
113. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова.

114. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред Н.А.Мухин. М., 2016. – С. 25.

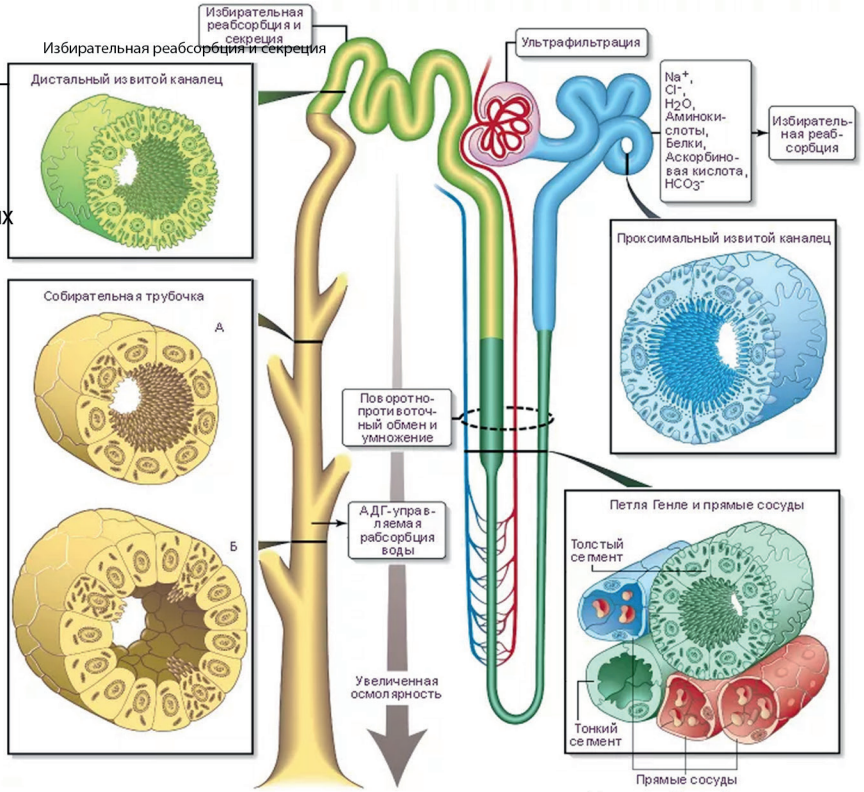
115. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. М., 2003. – С. 378.

116. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. И.Е.Тареевой. М., 2000. – С. 334

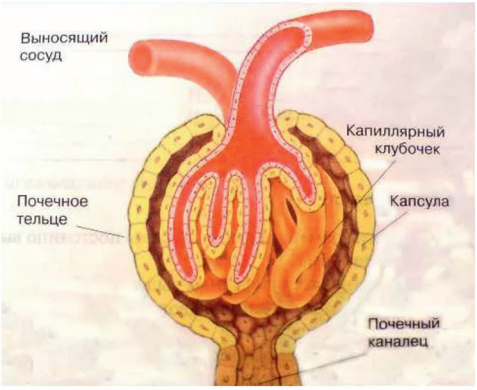
117. Лебедев АА Диуретики и кровообращение. М., 1984. — С. 137.
118. Большая Российская Энциклопедия лекарственных средств. М., 2002. Т. 2 — С. 407.
119. Р.Х. Райс, Л.Ф. Гуляева. Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций. Новосибирск, 2003. МО РФ, Университет Калифорния, Дэвис, США.
120. http://www.eurolab.ua/diseases/2289
121. http://chem21.info/info/1071245/
122. Лесиовская Е.Е., Пастушенков Л.В. Фармакотерапия с основами фитотерапии. М., 2003. — С. 300.
123. Нефрология: национальное руководство / под ред. Н.А.Мухина. М., 2014. С. 319.
124. Нефрология. Ключи к трудному диагнозу / М.М.Батюшин. Элиста, 2007. — С. 142.
125. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепахина, В.И.Петрова. М., 2014. — С. 141.
126. http://redkie-bolezni.com/ksantinuriya/
127. Тиктинский О.Л. Александров В.П. Мочекаменая болезнь. СПб ., 2000. — С. 29.
128. Пастушенков Л.В., Лесиовская Е.Е. Фармакотерапия с основами фитотерапии. Учебник. СПб., 1995. — С. 94 140.
129. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер с англ. М., 2000. — С. 124.
130. Внутренние болезни: Учебник: В 2 т \ Под ред. акад. А.И. Мартынов, акад. Н.А. Мухин, член-корр. В.С. Моисеев, проф. А.С. Галявич. М., 2004. Т. 1. — С. 531.
131. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова.
132. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепахина, В.И.Петрова. М., 2014. С. 888.
133. Нефрология: Национальное руководство. Краткое издание / гл.ред Н.А.Мухин. М., 2016. — С. 35.
134. Хроническая болезнь почек и нефропротективная терапия. Методическое руководство для врачей. Москва, 2012. Под ред проф. Е.М. Шилова. — С. 18.
135. Клиническая фармакология: национальное руководство / под ред. Ю.Б.Белоусова, В.Г.Кукеса, В.К.Лепахина, В.И.Петрова. М., 2014. — С. 514.
136. Аткинсон, Артур Дж. Принципы клинической фармакологии / Под ред А.Дж.Аткинсона, Д.Р.Абернети, Ч.И. Даниэлса, Р.Л.Дедрика, С.П.Марки: пер. с англ. Под общ ред. Г.Т. Сухих. М., 2013. — С. 6.



Реабсорбция – обратное всасывание веществ из полых анатомических структур организма (в нефроне)

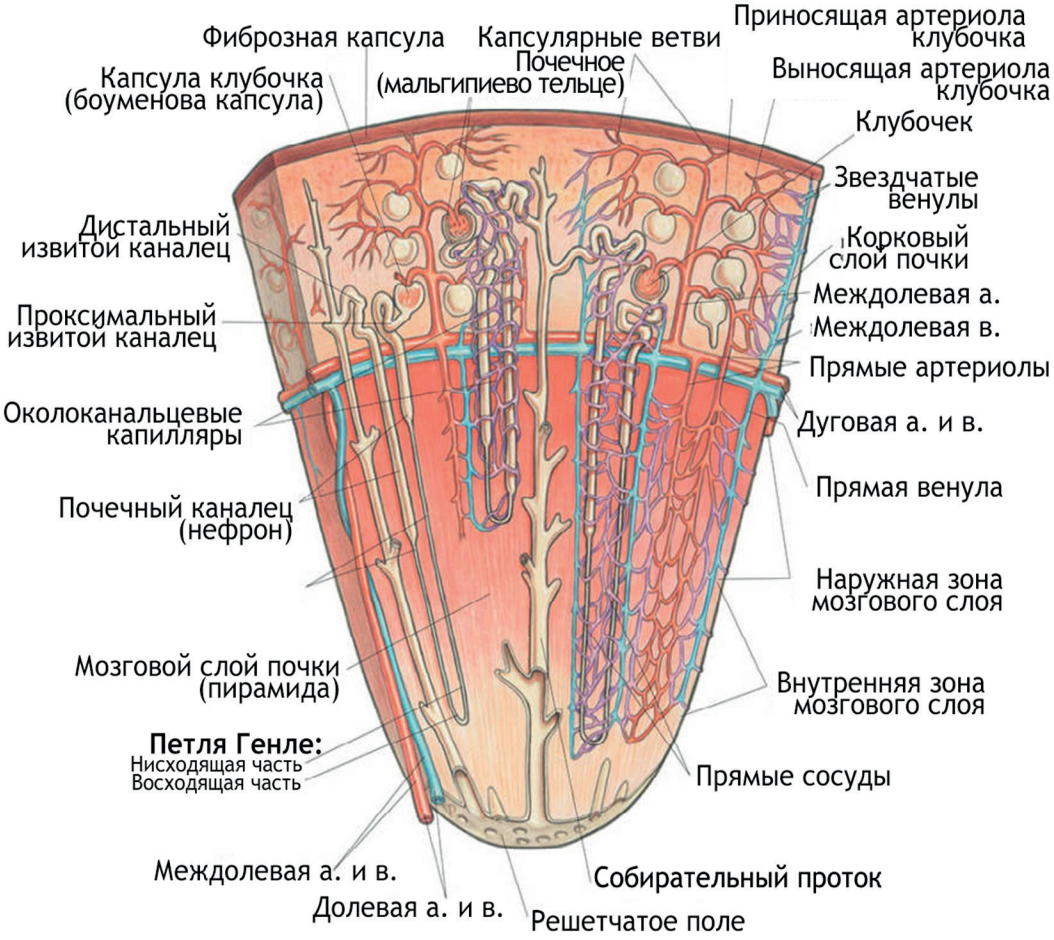


Почечное тельце – (corpusculurn, LNY:син. мальпигиево тельце). Начальная часть нефрона, расположенная в корковом веществе почки и состоящая из клубочка кровеносных капилляров(клубочка почечного тельца) и окружающей его капсулы, где образуется первичная моча.

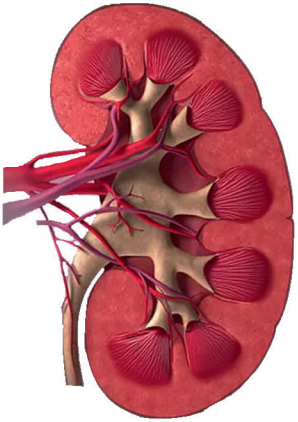


Каждый нефрон состоит из почечного тельца и канальца. Почечное тельце состоит из капиллярного клубочка, охваченного двухслойной капсулой нефрона. Принципиальнейшей особенностью почки является то, что выносящий сосуд клубочка относится к сосудам артериального типа, а не к венозным

Расположение нефронов в почке



Почка в разрезе



Кровоснабжение нефронов почки

