

# Клинико-морфологический анализ лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами

**М.М. Батюшин, А.Э. Мационис, П.Е. Повилайте,  
О.В. Дмитриева, В.П. Терентьев**

**ГОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», г. Ростов-на-Дону**

## A clinical-morphological analysis of the medicinal kidney lesions during therapy with non-steroid anti-inflammatory drugs

**M.M. Batjushin, A.E. Macionis, P.E. Povilaite,  
O.V. Dmitrieva, V.P. Terent'ev**

*Ключевые слова: склероз клубочков, атрофия канальцев, фиброз интерстиция, фиброз артериол, лекарственный интерстициальный нефрит.*

С целью проведения клинико-морфологического анализа лекарственных поражений почек при терапии нестероидными противовоспалительными препаратами обследованы пациенты специализированных больниц Ростовской области. На первом этапе проводили анализ анамнеза, клинической картины, лабораторных показателей; на втором этапе – особенностей морфологических изменений при гистологических исследованиях нефробиоптатов; на третьем этапе разрабатывали модель прогнозирования морфологических изменений и оценку риска патологии. Обследован 21 пациент, из них 12 мужчин (57,1%) и 9 женщин (42,9%). Средний возраст группы – 39,5 года. Повышение артериального давления отмечено у 19 (90,5%) пациентов; отеки у 8 (38,1%); слабость у 9 (42,9%); тошнота у 7 (33,3%); боли в поясничной области у 6 (28,6%); головные боли у 2 (9,5%); повышение температуры у 4 (19,0%); полиурия у 10 (47,6%). Продолжительность заболевания – от 2 месяцев до 22 лет. Отмечены изменения лабораторных показателей: снижение гемоглобина у 14 (66,7%); снижение числа эритроцитов у 7 (33,3%); повышение СОЭ у 15 (71,4%); гематурия – у 17 (81,0%); протеинурия у 19 (90,5%); лейкоцитурия у 11 (52,4%); снижение плотности мочи в пробе по Зимницкому у 11 (52,4%). Изменения мочи наблюдались в 100% случаев; снижение почечной функции (по уровню креатинина) в 61,7% (n = 14). В работе систематизированы особенности поражения клубочков, интерстициальной ткани, канальцев и сосудов. Получены уравнения, позволяющие рассчитать риск развития патологических изменений. Разработана модель прогнозирования риска морфологических изменений при лекарственных поражениях почек нестероидными противовоспалительными препаратами.

The patients of specialized hospitals of the Rostov area have been surveyed to analyse medicinal lesions of kidneys treated with non-steroid anti-inflammatory drugs. At the first stage, anamnesis, clinical features and laboratory parameters were analyzed. At the second stage we analyzed morphological changes in kidney biopsy. At the third stage we developed a forecast system of morphological changes to estimate of the risk of the pathology. 21 patients were surveyed (12 M/9 F). The middle age was 39,5 years. 19 patients (90,5%) had high blood pressure; 8 (38,1%) had edema; 9 (42,9%) had delicacy; 7 ones (33,3%) had nausea; 6 (28,6%) had lumbar pains; 2 (9,5%) had headaches; 4 (19,0%) had the high fever; 10 (47,6%) had polyuria. The duration of the disease varied from 2 months to 22 years. The changes of the laboratory parameters were as follows: 14 people (66,7%) had decreased hemoglobin; 7 (33,3%) had a decrease in erythrocytes; 15 (71,4%) had increased the ESR; 17 (81,0%) had hematuria; 19 (90,5%) had proteinuria; 11 ones (52,4%) had leukocyturia; 11 (52,4%) had decreased urea density in the Zimnitsky test. Changes in urine were found in all patients; 14 patients (61,7%) had renal dysfunction estimated by creatinine level. Morphological changes were found in glomeruli, interstitial tissue, tubules and blood vessels. We have obtained equations which allow one to estimate the risk of the development of pathological changes and developed a system of forecasting the risk of morphological changes due to medicinal kidney lesions treated with non-steroid anti-inflammatory drugs.

*Телефон: 8 (863) 291-30-68  
E-mail: m-dmitriev@mail.ru*

## Вступление

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) занимают одно из первых мест по частоте клинического использования. Число людей, регулярно употребляющих НПВП, в большинстве стран колеблется от 3 до 4% [4]. За последние годы арсенал этих препаратов пополнился значительным числом новых. Среди поражений, индуцированных лекарственными препаратами, особое место занимают нефропатии, в генезе которых одно из ключевых мест занимают анальгетические и противовоспалительные лекарственные средства [11]. Мнения относительно токсичности НПВП разноречивы. В литературе обсуждаются вопросы токсичности конкретных препаратов, а также целых групп и составов.

Первым описанием медуллярного некроза, зарегистрированным в литературе, был протокол аутопсии Ludwig von Beethoven (1827 г.), выполненный Johann Wagner и переведенный на немецкий язык в 1832 г. von Seyfried [17]. В описании Johann Wagner сообщалось о «calcareous concretions» («известковых образованиях») в чашечках обеих почек. Он описал их как «symmetrical and soft like a pea cut across the middle» («симметричные и мягкие, выглядят как горошины, разрезанные посередине»). Согласно A. Schwarz, эти образования типичны для медуллярного некроза почки [17]. Позднее (1938–1942 гг.) в исследовании F. Gloor в Базеле были отмечены признаки сосочкового некроза у 2,7% пациентов с хроническим тубулоинтерстициальным нефритом (ХТИН) [9]. В 1950-х гг. O. Spiihler, H.U. Zollinger описали необычные формы ХТИН, которые, по их мнению, были связаны с использованием фенацетина [20]. В 1984 г. анальгетическая нефропатия была признана заболеванием (Consensus Conference, 1984 г.). Впоследствии M.M. Elseviers и M.E. De Broe было показано, что фенацетин-содержащие смеси также нефротоксичны, что проявляется «идентичными почечными поражениями» [7]. В 1995 г. эксперты National Kidney Foundation сформировали группу исследователей и врачей по проблеме анальгетической нефропатии. Результаты были опубликованы в 1996 г. [10]. Анальгетическая нефропатия была признана заболеванием, развивающимся после многолетнего употребления смесей, содержащих, как минимум, два анальгетика, и характеризующимся папиллярным некрозом и ХТИН. Медуллярный некроз был описан в исследованиях, проведенных в Швейцарии, Скандинавии, Австралии, Бельгии, Канаде. По данным И.Е. Таревой, сосочковый некроз встречается в 15–40% анальгетических нефропатий [3]; по данным Б.И. Шулуток – в 50% [5]; A. Schwarz – в 69% [16]; J.R. Sedor et al. – в 5,8% [18]. Вместе с тем в результате исследования 616 биопсий в Basel Institute of Pathology, проведенного по инициативе Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy, была показана редкая встречаемость сосочкового некроза, составившая 0,2% [12]. Это обусловлено тем, что материалом для биопсии является кора почек.

В 1980-х гг. распространенность анальгетической нефропатии в Швейцарии составляла 25% среди пациентов диализа, причем сосочковый некроз выявлялся только у 3% пациентов, а капиллярный склероз и

сосочковый некроз – в 4% [6]. По результатам исследования анальгетической нефропатии в Риге сосочковый некроз вообще не выявлялся [1]. Таким образом, классические морфологические изменения при анальгетической нефропатии таковыми не являются. Эксперты Ad Hoc Committee of the International Study Group on Analgesics and Nephropathy отметили, что необходимы новые исследования для уточнения «определенных гистологических признаков» анальгетического поражения почек [8], что и явилось целью нашего исследования.

## Материал и методы

Из 957 морфологических исследований за период с 2000 г. по 2006 г. были проанализированы 62 случая с диагнозом «тубулоинтерстициальный нефрит». Из них – 21 с признаками, относящимися к хроническому тубулоинтерстициальному нефриту. Группу представляли 12 мужчин (57,1%) и 9 женщин (42,9%). Средний возраст группы составил 39,5 года (мужчин – 38,3 года, женщин – 41,0 года). В анамнезе у всех пациентов отмечался прием НПВП, 6 пациентов принимали НПВП в сочетании с фенацетин-содержащими анальгетиками. Это позволило провести клинико-морфологический анализ почечных биоптатов и остановиться на признаках анальгетического повреждения. Основными причинами приема анальгетических препаратов явились остеоартроз, остеохондроз, головная боль неуточненного генеза. Из сопутствующей патологии хронический пиелонефрит отмечен у 1 пациента (4,8%), у 2 – патология ЖКТ (9,5%) (язвенная болезнь 12-перстной кишки, хронический гепатит), у 1 пациента – патология дыхательной системы (4,8%).

Проводился анализ анамнестических данных (жалоб, продолжительности заболевания, сопутствующих заболеваний); клинической картины; изменений лабораторных показателей (биохимических исследований, общего анализа крови – ОАК, общего анализа мочи – ОАМ, пробы по Зимницкому). Проводился анализ и систематизация морфологических изменений при гистологических исследованиях нефробиоптатов: частоты и характера гломерулярных поражений, изменений интерстиция, канальцев и сосудов, наличия и особенностей иммунных отложений. С этой целью проводились световая и электронная микроскопия, а также иммунохимическое исследование. Для светооптического исследования один из биоптатов фиксировали в 10% нейтральном забуференном формалине в течение ночи. Проводка и заливка парафином осуществлялась по общепринятой методике. Срезы толщиной 3 мкм окрашивали гематоксилин-эозином, выполняли ШИК-реакцию; наличие фиброза определяли при окраске трихромом по Массону и при серебрении по Джонсу–Моури. Для электронно-микроскопического исследования фрагмент биоптата фиксировали в 2,5% глутаровом альдегиде, обрабатывали в соответствии с принятой технологией, исследовали в просвечивающем электронном микроскопе EM-208.

Статистическая обработка данных, включавшая определение и сравнение средних и относительных

величин, корреляционный, линейный регрессионный и логистический регрессионный анализ, производилась с помощью программы Statistica 6.0.

### Результаты и обсуждение

По результатам ОАМ гематурия и протеинурия наблюдалась практически у всех пациентов (81,0 и 90,5% соответственно), лейкоцитурия – в 52,4%. При этом случаев нефротического синдрома, описанного в качестве редкого феномена, развивающегося при острой лекарственной нефропатии, выявлено не было. Гипостенурия в пробе по Зимницкому была выявлена у 11 пациентов (52,4%), изостенурия – у 10 (47,6%). Как известно, изогипостенурия является одним из ранних облигатных признаков хронического интерстициального нефрита [3]. Случаи изо- и/или гипостенурии были обнаружены нами у 100% пациентов. Однако в литературе описано отсутствие патологических изменений удельного веса мочи при лекарственном нефрите в 66,7% [2]. Изменение количества мочи наблюдалось у 13 пациентов (61,9%), из них в виде полиурии – у 10 (47,6%), олигурии – у 3 (14,3%). Среднее значение суточного объема мочи составило 2197 мл. Хроническое снижение почечной функции было определено у 14 пациентов (61,7%) по показателям мочевины и креатинина. СКФ была снижена у всех пациентов, на долю ХБП<sub>2</sub> пришлось 42,8%, ХБП<sub>3</sub> – 28,6%, ХБП<sub>4</sub> – 19%, ХБП<sub>5</sub> – 9,5%.

Повышение артериального давления (АД) было отмечено практически у всех пациентов: повышение САД – у 17 пациентов (81,0%), ДАД – у 19 (90,5%); средние значения АД составили 148,6/94,3 мм рт. ст. Клиническая картина заболевания была также представлена отеками у 8 пациентов (38,1%), слабостью – у 9 (42,9%), тошнотой – у 7 (33,3%), болями в поясничной области – у 6 (28,6%), головной болью – у 2 (9,5%), повышением температуры тела – у 4 пациентов (19,0%). Продолжительность почечного заболевания колебалась от 2 мес. до 22 лет (средняя продолжительность – 2,9 года), что говорит о различном временном периоде, необходимом для развития заболевания. При этом продолжительность приема НПВП и анальгетиков колебалась от 6 мес. до 25 лет.

Наблюдались также неспецифические изменения в общем анализе крови в виде снижения количества эритроцитов у 7 пациентов (33,3%), повышения абсолютного числа эозинофилов у 1 пациента (4,8%), абсолютного числа палочкоядерных нейтрофилов – у 10 больных (47,6%), сегментоядерных нейтрофилов – у 11 (19%), лимфоцитов – у 2 (9,5%), моноцитов – у 3 (14,3%), СОЭ – у 15 пациентов (71,4%). Отмечено также снижение уровня гемоглобина более чем у половины пациентов (66,7%). В половине случаев выявлялась гипопроотеинемия (57,1%), генез которой не совсем понятен.

Клинически не было выявлено ни одного случая развития сосочкового некроза, что не позволяет считать данный симптом частым признаком анальгетического поражения почек. Вероятной причиной колебания распространенности сосочкового некроза в группах пациентов, страдающих анальгетической нефропатией, по данным разных авторов, является не-

однородность диагностических критериев этой патологии.

Нами был проведен анализ патоморфологических изменений при НПВП-поражении почек. Изменения интерстициальной ткани были выявлены у всех больных и носили неспецифический характер (рис. 1). Наиболее часто встречался диффузный интерстициальный фиброз (90,5%) и инфильтрация интерстициальной ткани различными клеточными элементами (90,5%). Преобладали случаи инфильтрации интерстиция лимфоцитами (81%), гистиоцитами (52,4%) и макрофагами (38,1%). Реже встречалась инфильтрация эозинофилами в (28,6%), сегментоядерными нейтрофилами (28,6%), плазмочитами (14,3%), моноцитами (4,8%) и пенстыми клетками (4,8%). Принято считать, что инфильтрация интерстиция эозинофилами указывает на лекарственное происхождение патологии. При хронических интерстициальных поражениях инфильтрация эозинофилами встречается не всегда. Отек интерстиция был отмечен у 3 пациентов (14,3%), фиброз артериол – у 9 (42,9%) (рис. 2).

Изменения нефротелия канальцев были отмечены в 47,6% случаев (рис. 3, 4). В основном преобладала гидропическая (28,6%) и белковая дистрофия (14,3%), реже наблюдалась вакуольная (9,5%) и зернистая дистрофия (9,5%). Наблюдалось развитие дистрофии не-

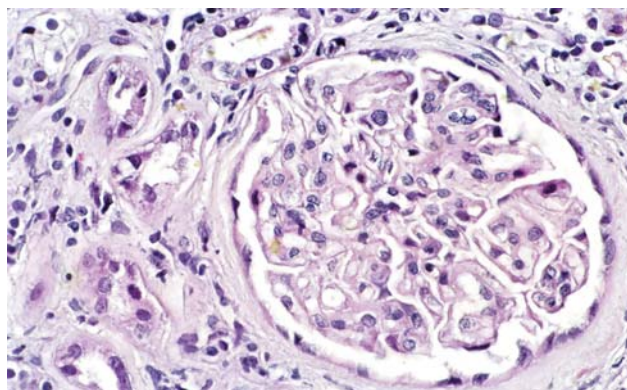


Рис. 1. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 400$ . Утолщение капсулы клубочка, перигломерулярный и интерстициальный фиброз. Мезангиальная гиперклеточность (более 4 клеток на капиллярный пучок)

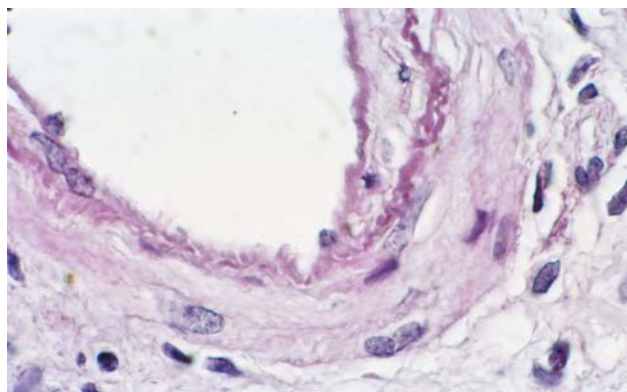
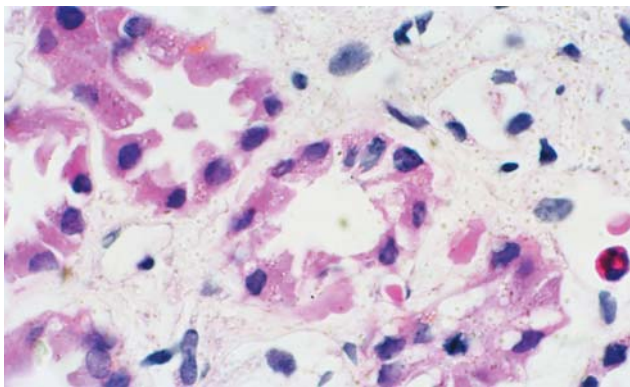
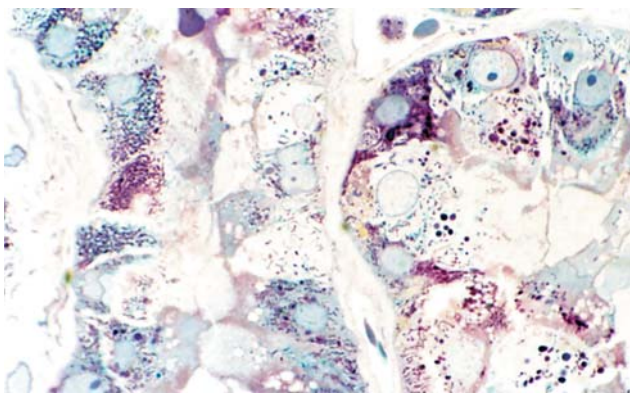


Рис. 2. PAS-реакция.  $\times 400$ . Дубликатура эластического слоя. Утолщение стенки артерии, фиброз



**Рис. 3. Окраска гематоксилин-эозином.  $\times 1000$ .  
Зернистая, гидропическая и белковая дистрофия  
нефротелия. Эозинофил и эритроцит в просвете  
капилляра. Фиброз интерстиция**



**Рис. 4. Полутонкий срез, окраска азур-эозином.  $\times 1000$ .  
Дистрофия и атрофия нефротелиоцитов.  
Липофусциноподобные включения**

фротелия канальцев вплоть до его некроза. При анализе изменений нефротелия канальцев некротические изменения последнего были зарегистрированы в 33,3% случаев, несмотря на хронический характер патологии на фоне длительного употребления анальгетиков. Помимо поражения нефротелия, в 14,3% случаев наблюдались патологические изменения в базальной мембране канальцев в виде обнажения мембраны (4,8%), разволокнения (4,8%), плазматического пропитывания (4,8%). Обращает на себя внимание ассоциация канальцевых повреждений (дистрофия и некроз нефротелия, изменения мембраны канальцев) с большими суммарными дозами анальгетиков, снижением почечной функции.

В просвете канальцев обнаружены клеточные элементы в 76,2% случаев (16 пациентов): сегментоядерные нейтрофилы – в 14,3% (3), лимфоциты – в 4,8% (1), эозинофилы – в 4,8% (1), клеточный детрит – в 23,8% (5), белковые цилиндры – в 67,7% (14), эритроциты – в 19,0% (4). Тиреоидизация канальцев наблюдалась в 9,5%. Отложения коричневого пигмента в нефротелии канальцев обнаружили в 4,8% (1). Выявление золотисто-коричневого липофусциноподобного пигмента в интерстиции и канальцах указывает на анальгетическую этиологию интерстициальной патологии [15].

Несмотря на интерстициальный характер лекарственных повреждений почек, часто нами обнаружи-

вались гломерулярные повреждения (рис. 1). Изменения клубочков по типу гломерулосклероза описаны в литературе и являются результатом как прямого (эндотелиотоксичность, вазоконстрикция), так и опосредованного – активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – циклооксигеназа-контролируемого пути фиброгенеза [5, 13, 19]. В нашем анализе увеличение размеров клубочков было отмечено у 9 пациентов (42,9%). Склероз клубочков выявлен у половины пациентов (57,1%), из них у 10 больных (47,6%) имелись очаги склероза и у 2 пациентов (9,5%) склероз носил диффузный характер. В 19% случаев определялась складчатость базальной мембраны. Фиброз боуменовой капсулы был выявлен в 14,3% случаев; перигломерулярный фиброз – в 33,3%. Такие признаки, как появление белковых масс, единичных эритроцитов (4,8%), лейкоцитов (4,8%) в мочевом пространстве клубочков, встречались редко.

По данным литературы при морфологическом исследовании нефропатии анальгетической этиологии часто выявляется склероз капилляров [5, 15]. В нашем исследовании утолщение стенок капилляров клубочков определено только у 2 больных (9,5%), причем у 1 (4,8%) – инфильтрация капилляров петель единичными лейкоцитами. Отек эндотелия сосудов отмечен у 5 пациентов (23,8%). Изменения базальной мембраны капилляров в виде утолщения выявлены у 4 пациентов (19,0%), разволокнение – у 1 (4,8%), отек – у 3 (14,3%), отложения коллагена и гиалина – у 1 пациента (4,8%).

Особый интерес представляют изменения подоцитов. Появление патологии подоцитов у 16 пациентов (76,2%) с анальгетической нефропатией позволяет думать о роли лекарственного повреждения подоцитов в развитии гломерулярного поражения. Распластывание отростков подоцитов по базальной мембране выявлено у 13 (61,9%), отек цитоплазмы подоцитов – у 1 (4,8%) больного, липопротеиновые гранулы в составе фагосом в цитоплазме и вакуольная дистрофия подоцитов встречались в единичных случаях.

Вероятно, важным элементом патогенеза гломерулярного повреждения является воздействие анальгетиков на мезангиальные клетки. Изменения мезангия и парамезангия были выявлены у 16 пациентов (76,2%). При этом минимальная интракапиллярная гиперклеточность за счет пролиферации мезангиоцитов установлена у 12 больных (57,1%), слабая мезангиальная гиперклеточность с расширением парамезангиальных участков – у 2 (9,5%), пролиферация отростков мезангиоцитов и их интерпозиция в базальной мембране – у 13 пациентов (61,9%). Парамезангиальный гиалиноз базальной мембраны установлен у 8 пациентов (38,1%), коллагеновые фибриллы – у 2 (9,5%).

С использованием нелинейной модели логической регрессии разработаны инструменты, позволяющие количественно оценить влияние фактора на степень риска развития морфологических изменений в почках. Представляется возможным прогнозировать влияние:

1) продолжительности болезни на склероз клубочков –  $y = \exp(-0,4 + 0,43 \cdot x) / (1 + \exp(-0,4 + 0,43 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,05$ ;

2) продолжительности болезни на фиброз интерстиция –  $y = \exp(1,06 + 1,63 \cdot x) / (1 + \exp(1,06 + 1,63 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,05$ ;

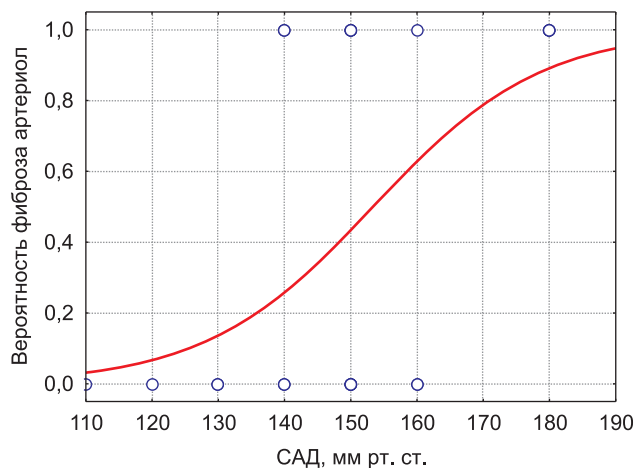
**Влияние САД на морфологические изменения**

САД, мм рт. ст.	110	120	130	140	150	160	170	180	190
Фиброз артериол, %	3,15	6,69	13,64	25,81	43,38	62,80	78,81	89,12	94,75
Инфильтрация интерстиция клеточными элементами, %	13,3	45,2	81,6	96,0	99,2	99,9	100,0	100,0	100,0
Изменения подоцитов, %	18,0	32,8	52,1	70,7	84,3	92,3	96,4	98,3	99,2

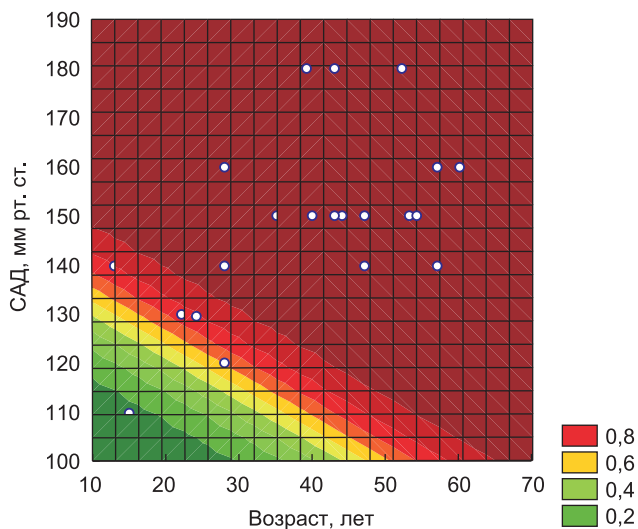
3) САД на фиброз артериол –  $y = \exp(-12,11 + 0,08 \cdot x) / (1 + \exp(-12,11 + 0,08 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,01$ ;

4) САД на инфильтрацию интерстиция клеточными элементами –  $y = \exp(-20,4 + 0,17 \cdot x) / (1 + \exp(-20,4 + 0,17 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,01$ ;

5) САД на изменение подоцитов –  $y = \exp(-10,31 + 0,08 \cdot x) / (1 + \exp(-10,31 + 0,08 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,05$ ;



**Рис. 5. Влияние САД на вероятность развития фиброза артериол**



**Рис. 6. Влияние САД и возраста на инфильтрацию интерстиция клеточными элементами**

*Таблица*

6) ДАД на инфильтрацию интерстиция клеточными элементами –  $y = \exp(-16,35 + 0,21 \cdot x) / (1 + \exp(-16,35 + 0,21 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,05$ ;

7) гематурии на изменения эпителия канальцев –  $y = \exp(-1,08 + 0,05 \cdot x) / (1 + \exp(-1,08 + 0,05 \cdot x))$ ,  $p \leq 0,05$ .

Используя сводные таблицы, можно оценить вероятность развития представленных морфологических изменений при заданных параметрах (табл.). Помимо табличного варианта номограммы разработаны графические варианты, также позволяющие прогнозировать риск развития фиброза при лекарственном нефрите (рис. 5). Установленное влияние факта повышения АД на риск патологии позволило отнести его как элемент в систему прогноза. Построение графической номограммы с применением в качестве исходных факторов двух параметров позволяет повысить точность прогноза и внести в прогнозическую задачу дополнительные факторы. Поскольку величина САД и возраст пациента достоверно влияют на риск клеточной инфильтрации тубулоинтерстиция при лекарственном поражении почек, их сочетание позволяет с большей точностью и статистическим разнообразием прогнозировать риск развития этих изменений в биоптате (рис. 6). Помимо представленных вариантов разработаны также варианты прогнозирования патологических изменений подоцитов и повреждения нефротелия канальцев. Рамки статьи не позволяют рассмотреть прогнозирование морфологических изменений в зависимости от доз и продолжительности приема препаратов.

Таким образом, выявлены клиничко-морфологические взаимосвязи при лекарственном поражении почек, позволяющие формировать прогноз тяжести тубулоинтерстициального поражения. Неспецифичность морфологических изменений в биоптате не позволяет рекомендовать морфологическое исследование в качестве метода диагностики лекарственных поражений почек. Однако его исследование оправдано для проведения дифференциальной диагностики с хроническими гломерулярными поражениями почек. Выделение клинических факторов риска поражения тубулоинтерстициальной ткани почки позволяет сформировать представление о тяжести морфологических изменений в биоптате и косвенным образом судить о прогнозе течения заболевания.

**Выводы**

1. Клинические проявления поражения почек при применении НПВП сопровождаются обязательным морфологическим изменением в виде тубулоинтерстициального поражения.
2. Инфильтрация ткани эозинофилами, а также поражение подоцитов, мезангия клубочков, капилляров не являются облигатными признаками НПВП-нефропатии.
3. Продолжительность почечного анамнеза, высокий уровень САД и ДАД, выраженность протеинурии

и гематурии являются факторами риска тяжести тубулоинтестициальных поражений.

4. Разработанные инструменты прогнозирования позволяют определять вероятность, а также тяжесть разнообразных морфологических проявлений лекарственной болезни почек.

### Литература

1. *Залькайн Я.П.* Анальгетическая нефропатия (эпидемиологическое, клиническое и морфологическое изучение). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Рига, 1980. 18 с.
2. *Команденко М.С., Шулушко Б.И., Ракитянская И.А., Зусь Б.А.* Механизмы развития лекарственной нефропатии. Терапевтический архив, 1989. Т. 61. № 6. С. 36–38.
3. *Тареева И.Е.* Нефрология: руководство. М., 2000. 687 с.
4. *Шилов Е., Андросова С.* Лекарственные поражения почек. Врач, 2002. № 6. С. 47–49.
5. *Шулушко Б.И.* Нефрология 2002: современное состояние проблемы. СПб.: Ренкор, 2002. 780 с.
6. *Brunner F.P., Selwood N.H.* End-stage renal failure due to analgesic nephropathy, its changing pattern and cardiovascular mortality. Nephrol Dial Transplant, 1994. Vol. 9. P. 1371–1376.
7. *Elseviers M.M., De Broe M.E.* Analgesic nephropathy: is it caused by multi-analgesic abuse or single substance use? Drug Saf, 1999. Vol. 20. № 1. P. 15–24.
8. *Feinstein Alvan R.* et al. Relationship between nonphenacetin combined analgesics and nephropathy: A review. Kidney International, 2000. Vol. 58. P. 2259–2264.
9. *Gloor F.* Liber verschiedene Formen der Papillennekrose der Nieren. Path Microbiol Basle, 1960. Vol. 23. P. 262–272.
10. *Henrich W.L., Agodoa L.E., Barrett B.* et al. National Kidney Foundation Position Paper. Analgesics and the kidney: summary and recommendations to the Scientific Advisory Board of the National Kidney Foundation from an ad hoc committee of the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis, 1996. Vol. 27. P. 162–165.
11. *Kistler Thomas, Ambühl Patrice M.* Renal safety of combined cyclooxygenase 2 (COX-2) inhibitor and angiotensin II receptor blocker administration in mild volume depletion. Swiss Med Wkly, 2001. Vol. 131. P. 193–198.
12. *Mibatsch M.J., Kbanlari B., Brunner Felix P.* Obituary to analgesic nephropathy – an autopsy study. Nephrol Dial Transplant, 2006. Vol. 21. P. 3139–3145.
13. *Mibatsch M.J., Zollinger H.U.* Analgesic nephropathy. Zentralbl Allg Pathol, 1986. Vol. 132. № 5–6. P. 395–411.
14. *Morgenstern S.J., Burns F.J., Fraley D.S.* Ibuprofen-associated lipid nephrosis without interstitial nephritis. Am J Kidney Dis, 1989. Vol. 16. P. 50–52.
15. *Nanra R.S.* Pattern of renal dysfunction in analgesic nephropathy – comparison with glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant, 1992. Vol. 7. P. 384–389.
16. *Schwarz A.* Analgesic-associated nephropathy. Klin Wochenschr, 1987. Vol. 65. № 1. P. 1–16.
17. *Schwarz A.* Beethoven's renal disease based on his autopsy: a case of papillary necrosis. Am J Kidney Dis, 1993. Vol. 21. № 6. P. 643–652.
18. *Sedor J.R., Davidson E.W., Dunn M.J.* Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in healthy subjects. Am J Med, 1986. Vol. 81. 2B. P. 58–70.
19. *Silva Fred G., D'Agati Vivette D., Nadasy Tibor.* Renal Biopsy. New York, Edinburgh, London, Madrid, Melbourne, San Francisco, Tokyo: Churchill Livingstone, 1997. 500 p.
20. *Spiibler O., Zollinger H.U.* Die chronische interstitielle Nephritis. Z Klin Med, 1953. Vol. 151. P. 1–50.

## Фармакотерапия тревожных состояний «Афобазолом» в комплексном лечении больных с хронической почечной недостаточностью

**Н.В. Агранович<sup>1</sup>, Ю.П. Редько<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> **Ставропольская государственная медицинская академия;**

<sup>2</sup> **Городская клиническая больница № 4, г. Ставрополь**

## Pharmacotherapy of anxiety disorder with «Aphobazol» in complex treatment of chronic renal failure

**N.V. Agranovich, J.P. Redko**

*Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, психологические нарушения, качество жизни.*

**Изучен характер психологических нарушений у 116 больных хроническими заболеваниями почек в зависимости от степени тяжести заболевания, характера оказания медицинской помощи (гемодиализ). Исследовано влияние этих нарушений на качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), а также их изменение под влиянием терапии психотропными препаратами.**

**Адрес для переписки:** 355005, г. Ставрополь, пр. Волго-Донской, 26

**Телефон:** 8 (865 2) 35-97-17

**E-mail:** naganovich@mail.ru