

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

УДК: 616.61-002.27

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ НЕФРОПАТИИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПРИЕМОМ РЕПЕШКА ОБЫКНОВЕННОГО (AGRIMONIA EUPATORIA)

Батюшин М.М.¹, Садовнича Н.А.¹, Руденко Л.И.¹, Повилайтите П.Э.²

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2,
Нефрологическое отделение

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону

²Ростовское областное патологоанатомическое бюро

Министерства здравоохранения Ростовской области, г.Ростов-на-Дону

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (863)2014423

Эл.почта: batyushin-m@rambler.ru, sadovnichaya@list.ru, nephr-roon@rambler.ru

В статье представлено описание клинического наблюдения развития токсического хронического тубулоинтерстициального нефрита вследствие длительного применения растительного препарата Репешка обыкновенного (Agrimonia Eupatoria). Токсические эффекты A.Eupatoria в большей степени связаны не со специфическими токсикантами, а с наличием в нем большого количества гликозидов кумарина и его метаболитами. Ранее в литературе описаний нефротоксического действия A.Eupatoria обыкновенного не приводилось. При проведении морфологического исследования были описаны признаки тубулопатии, характеризующейся резко выраженной гидротической дистрофией эпителия канальцев вплоть до вакуолизации, слабым диффузным и мелкоочаговым фиброзом интерстиция. Особое внимание в клинической картине на себя обращало прогрессирующее нарастание протеинурии, артериальной гипертензии на фоне снижения фильтрационной функции почек и канальцевой дисфункции.

Ключевые слова: токсическая нефропатия, Репешок обыкновенный, Agrimonia Eupatoria, кумарин, фитотоксины

CLINICAL CASE OF NEPHROPATHY CAUSED BY THE RECEPTION OF THE AGRIMONIA EUPATORIA

Batyushin M.M.¹, Sadovnichaya N.A.¹, Rudenko L.I.¹, Povilaitite P.E.²

¹Department of Internal Disease with Physiotherapy №2,
Department of Nephrology

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

²Rostov Regional Office for autopsy, Rostov-on-Don

The article describes the clinical observation of toxic chronic tubulointerstitial nephritis due to prolonged use of herbal drug Agrimonia Eupatoria. The toxic effects of A.Eupatoria more associated not with specific toxicants, and the presence of a large number of coumarin glycosides and its metabolites. Earlier in the literature descriptions of nephrotoxicity A.Eupatoria ordinary does not. In conducting the study of the morphological characteristics were described tubulopathy, characterized by a pronounced hydropic dystrophy tubular epithelium up to vacuolization, weak and small focal diffuse interstitial fibrosis. Special attention in the clinical picture itself drawn the progressive increase in proteinuria, hypertension due to lower filtration function of the kidney and renal tubular dysfunction.

Key words: toxic nephropathy, Agrimony ordinary, Agrimonia Eupatoria, coumarin, phytotoxins

За прошедшее десятилетие отмечен значительный рост популярности «нетрадиционной медицины». Это объясняется такими факторами, как неудовлетворенность методами и эффективностью ранее проводимого лечения, бесконтрольным использованием информации о неблагоприятных побочных действиях фармацевтических препаратов, ростом цен на фармацевтические лекарственные средства и низким уровнем общей культуры населения. В отношении использования сбора лекарственных растений в литературе имеются указания на ограничения их применения, так как их прием при определенных заболеваниях может вызывать нежелательные побочные эффекты. В Европе, США и Канаде постоянно увеличивается доля населения, регулярно использующего фитотерапевтические средства и биологически активные добавки, в странах Азии и Африки более 30% всех случаев острого почечного повреждения развивается как осложнение лечения растительными препаратами [1, 2]. По данным исследования импортированных патентованных азиатских аюрведических растительных продуктов в Калифорнии, было установлено, что 32% из них содержали не декларированные фармацевтические средства и тяжелые металлы (свинец, ртуть, кадмий, мышьяк). Среди не декларированных веществ наиболее часто встречаются: эфедрин, хлорфениламин, колхицин, метилтестостерон,

глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Сегодня в Европе зарегистрировано более 100 препаратов, содержащих растительные флавоноиды. Они обладают антиоксидантной активностью и применяются в основном в лечении нарушений периферического кровообращения.

Потенциальное значение этой проблемы чрезвычайно велико, в частности остается неясной степень взаимодействия фармацевтического препарата с травами и растительными продуктами [9, 10]. Неконтролируемый прием лекарственных трав может превышать потенциальный положительный эффект, особенно среди лиц с заболеваниями почек [11, 12, 13, 14], что связано с непосредственным воздействием растительных препаратов на клетки канальцев и их активной реабсорбцией с достижением высокой концентрации в мозговом слое. Результатом такого воздействия на почки является острое канальцевое повреждение, папиллярный некроз, острый и хронический интерстициальный нефрит, синдром Фанкони, нефролитиаз, артериальная гипертензия, рабдомиолиз [15, 16].

К фитотоксинам, обладающим прямым нефротропным действием относят аристохолиевую кислоту, сапонины, метилсалицилат, флавоноиды, ореллаин, алкалоиды эфедры, охратоксин [17]. На территории России наиболее часто с целью лечения и профилактики забо-

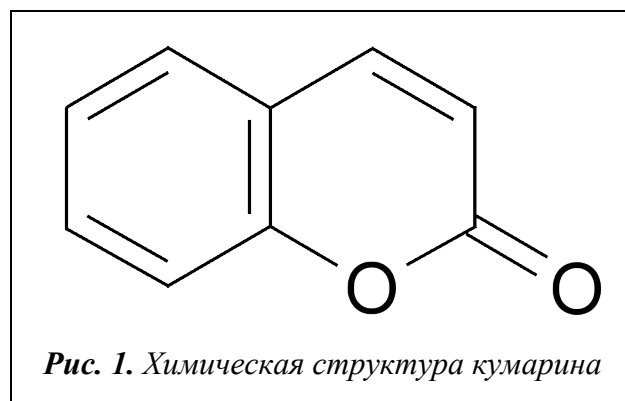
леваний почек применяются такие лекарственные травы как: пижма, барбарис, берёза, бессмертник песчаный, брусника, бузина, календула, кукуруза (рыльца), можжевельник, толокнянка, хвощ, шиповник, репешок обыкновенный (*Argimonia Eupatoria*), а также марена красильная грузинская (*Rubia tinctorum* var. *iberica*), дикорастущая трава.

Репешок обыкновенный (*Argimonia Eupatoria*) – многолетнее травянистое растение, широко распространенное в европейской части России, на территории Западной и Восточной Сибири, Дальнего Востока [18]. В народной и традиционной медицине все части растения применяются при широком спектре заболеваний в качестве желчегонного, противовоспалительного, антиаритмического, гипогликемического, антигельминтного, анальгетического, гемостатического, антигипертонического, антитоксического и антиканцерогенного средства. В европейских странах некоторые виды *Argimonia* являются официальными лекарственными растениями и используются в практической медицине как вяжущее, противовоспалительное средство [19]. При проведении биохимического анализа структуры растения в надземной части *A. Eupatoria* обнаружены вещества фенольной природы (флавоноиды, дубильные вещества, кумарины, изокумарины, оксикоричные кислоты), тритерпеноиды, эфирное масло, полисахариды

и др., а в подземных органах растения обнаружены медь, цинк, железо, ванадий, никель, хром, титан, марганец, стронций, цирконий, серебро [20].

Токсические эффекты *A. Eupatoria* в большей степени связаны не со специфическими токсикантами, а с наличием в нем большого количества гликозидов кумарина и его метаболитами. В 1994 г. на основании углубленного анализа токсикологических исследований экспертами Европейского Совета сделаны рекомендации о снижении допустимого уровня содержания кумарина в продуктах питания до 0,5 мг/кг вследствие его канцерогенного и мутагенного действия.

КУМАРИН (2-хроменон) имеет молекулярную массу 146,14 и представляет собой бесцветные кристаллы с запахом свежего сена и горьким вкусом (рисунок 1).



Сообщения о гепатотоксических эффектах для человека, развивающихся вследствие приема кумарин-содержащих лекарственных препаратов, часто противоречивые, вызвали значительный интерес исследователей к изуче-

нию его метаболизма и механизма токсического действия [20, 21].

Современные представления о метаболизме кумарина предполагают наличие двух основных путей трансформации данного соединения в организме млекопитающих. Первый этап трансформации кумарина реализуется по двум направлениям: в результате 7-гидроксилирования кумарина образуется малотоксичный 7-гидроксикумарин, элиминирующийся из организма млекопитающих с мочой; в процессе 3-гидроксилирования образуется 3-гидроксикумарин, промежуточным метаболитом в данном процессе является токсичный 3,4-эпоксид, подвергающийся дальнейшей трансформации с образованием о-гидроксифенилальдегида, окисляющегося до о-гидроксиэтанола и о-гидроксифенилуксусной кислоты. Рядом авторов было показано, что доминирование одного из двух направлений метаболизма кумарина в организме обуславливает межвидовые различия в проявлении гепатотоксических свойств данного соединения [22, 23]. Риск осложнений при приеме кумарина возрастает при сочетанном приеме НПВС, антикоагулянтов прямого и непрямого действия.

В экспериментальных работах [24, 25] установлено, что кумарин при однократном введении в больших дозах крысам вызывает центрилобуллярный некроз гепатоцитов. Это свидетельствует о том, что метаболизм кумарина

[3-*l*4C] в данном случае проходил с образованием более токсичных метаболитов. Исследования *in vitro* показали, что химически активные [3-*l*4C]-кумариновые метаболиты, образующиеся при участии цитохром *P450*-зависимых ферментов, способны ковалентно связывать микросомальные протеины [26]. Было сделано предположение, что токсическим метаболитом в данном случае может выступать 3,4-эпоксид.

Нами представлен случай нефротоксического действия алкалоидов кумарина и его метаболитов при употреблении отваров и настоев Репешка обыкновенного.

Пациентка А. 43 лет, поступила в нефрологическое отделение клиники РостГМУ с жалобами на легкую ноющую боль в поясничной области с обеих сторон, усиливающуюся при физической нагрузке, пастозность голеней и стоп, периодически повышающееся артериальное давление до 220/140 мм рт. ст., не связанное с психоэмоциональными и/или физическими нагрузками, сопровождающееся головной болью и головокружением. Из анамнеза известно, что в 1990 году в течение всего периода первой беременности выявлялась протеинурия до 3,3 г/л, не сопровождающаяся отечным синдромом и артериальной гипертензией, в течение 5 лет после родов протеинурия сохранялась на уровне 0,5-1,0 г/л. В 1995 г. впервые зарегистрирован высокий уровень артериального давления (АД) –

150/100 мм рт. ст. Антигипертензивную терапию не получала, однако с 1999 г. артериальная гипертензия приобрела злокачественный характер, с повышением уровня системного АД до 200/120 мм рт. ст., по поводу чего в 2000 году проходила обследование в стационаре, где был поставлен диагноз гипертонической болезни II стадии, 3 степени, риск 3 (высокий), тогда же была подобрана антигипертензивная терапия, позволявшая контролировать АД на уровне 130-150/80-90 мм рт. ст., но пациентка данные рекомендации не соблюдала, а самостоятельно приобрела фитопрепарат (Репешок обыкновенный), отвар и настои которого, принимала более полугода непрерывно по несколько раз в сутки. В 2001 году, во время прохождения планового медицинского осмотра выявлен нефросклероз справа, дальнейшего наблюдения и лечения не проходила. В 2008 году при выполнении ультразвукового исследования почек выявлен конкремент правой сморщенной почки, по данным реносцинтиграфии функция правой почки отсутствует.

Помимо приема фитопрепаратов постоянно использует дипиридамола в дозе 75 мг/сутки, эналаприла 10 мг/сутки с 2001 года, в 2011 году уровень протеинурии составил 0,044 г/л, уровень артериального давления до 240/140 мм ртутного столба.

По данным клинико-лабораторного обследования в нефрологическом отделении клиники РостГМУ со стороны

ОАК на себя обращали внимание ускорение СОЭ до 32 мм/час, признаки анемии легкой степени тяжести (эритроцитов $2,52 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин 100 г/л), снижение количества тромбоцитов (75×10^3 /л), со стороны свертывающей системы крови по данным коагулограммы выявлены признаки гипокоагуляции, характеризующиеся снижением АПТВ до 20 сек., протромбиновое время 10 сек., МНО 0,5, тромбиновое время 6 сек., фибриноген 1,98 г/л, со стороны биохимических показателей крови отмечалась гиперхолестеринемия до 10,79 мм/л, гиперазотемия (креатинин крови 129 мкм/л, мочевины 14,9 мм/л), уровень АСТ достигал 68 Ед/л, АЛТ – 51 Ед/л. В ОАМ – протеинурия, характерная для нефритического синдрома (до 0,4 г/л). Снижение концентрационной функции почек, проявляющееся снижением СКФ до 45,5 мл/мин (по формуле MDRD), изостенурией (по данным пробы Фольгарда). Суточная протеинурия не превышала 0,495 г/сутки, по данным суточной экскреции солей с мочой отмечается высокая экскреция кальция до 9,73 мм/сутки, и мочевой кислоты до 9,13 мм/сутки. За все время наблюдения состояние пациентки оставалось стабильным, уровень АД в пределах 130-140/70-80 мм рт. ст., суточный диурез около 1500-1700 мл. По данным УЗИ почек отмечаются диффузные изменения паренхимы почек, уменьшение размеров, микролит правой почки.

Таким образом, клиническая картина болезни соответствовала аутоиммунному заболеванию почек, на что указывали наличие протеинурии, мочевого синдрома, характеризующийся микрогематурией, снижением азотвыделительной функции почек, наличием артериальной гипертензии, тем не менее, нельзя было исключить наличие хронического повреждения канальцевого эпителия, преимущественно в проксимальных отделах, с нарушением реабсорбции, без формирования клиники острого канальцевого некроза, что позволило заподозрить наличие специфического патологического процесса, связанного с токсическим влиянием метаболита кумарина на канальцевый эпителий почек. Следует также учесть наличие процесса нефросклероза в правой почке, вероятно, обусловленного мочекаменной болезнью в анамнезе.

Пациентке была выполнена пункционная нефробиопсия левой почки с последующим морфологическим исследованием биоптата с целью верификации патологического процесса и определения тактики терапии. В результате получены следующие данные.

Светооптически 1 из 9 клубочков склерозирован полностью, остальные гипертрофированы. В одном клубочке выраженная интракапиллярная гиперклеточность и пролиферация базальных мембран. Остальные клубочки не имеют признаков выраженных пролиферативных изменений, за исключением

сегментарного расширения парамезангиальных зон. Сегментарного склероза капиллярных пучков не наблюдается. В интерстиции слабый диффузный и мелкоочаговый фиброз. Резко выраженная гидропическая дистрофия эпителия канальцев вплоть до вакуолизации (рисунки 2, 3, 4).

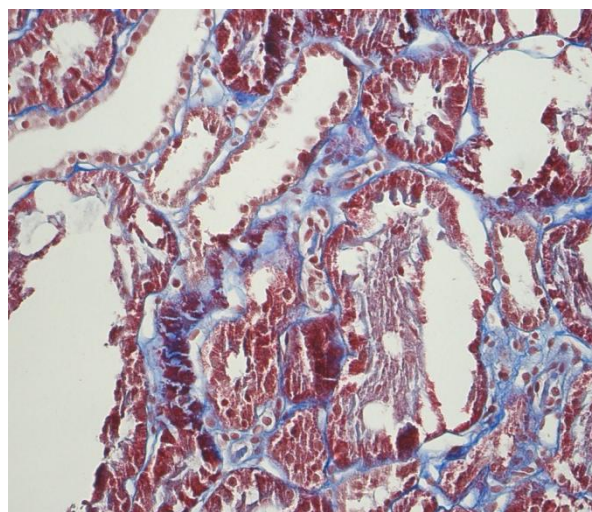


Рис. 2. X20 массон1 – резко выраженные дистрофические изменения эпителия канальцев, его слущивание

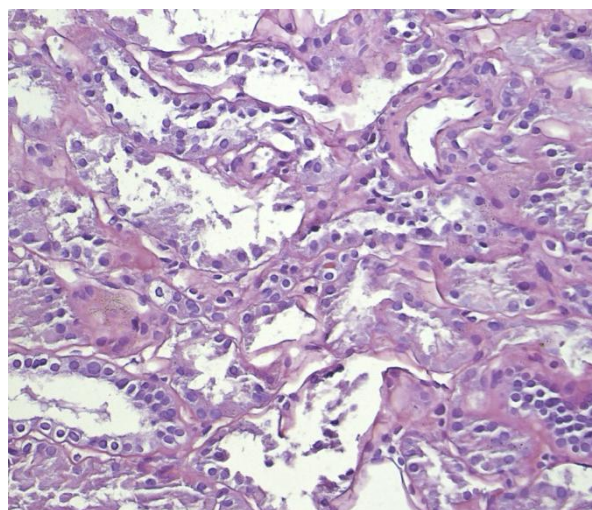


Рис. 3. X20 ШИК – резко выраженные повреждения эпителия канальцев – слущивание фрагментов цитоплазмы и целых клеток в просвет канальцев

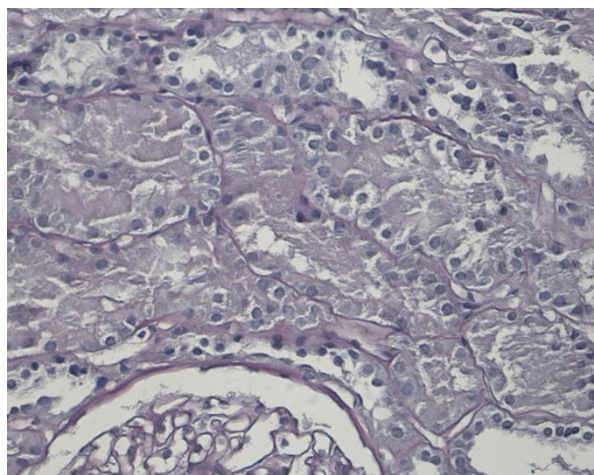


Рис. 4. X20 ШИК – расширение и гиперклеточность мезангиальных зон

Окраска на амилоид отрицательна. Иммуноморфологически: IgA в клубочках: отрицательно, в канальцах: отрицательно, IgG в клубочках: отрицательно, в канальцах: отрицательно, IgM в клубочках: единичное редкое пунктирное, в канальцах: единичные цилиндры, C3 комплимент: единичные зерна в клубочках и в капсуле, а также зернистое в стенках артериол, C1q комплимент: отрицательно. Каппа: отрицательно в клубочках, единичные очаги в интерстиции. Лямбда: отрицательно в клубочках, единичные очаги в интерстиции. Электронномикроскопически: толщина и структура базальных мембран в пределах нормы, депозитов не обнаружено. Имеются протяженные очаги распластывания малых отростков подоцитов, пролиферация мезангиальных клеток отсутствует. Результаты были интерпретированы как очаговое распластывание малых отростков подоцитов, а также тубулопатия неясного генеза.

Особое внимание в клинической картине на себя обращало постепенное нарастание протеинурии, артериальной гипертензии на фоне снижения фильтрационной функции почек и канальцевой дисфункции. Подобная двойственность клинических проявлений препятствовала пониманию сути патологического процесса в почках, и не позволяла в полной мере проводить медикаментозную терапию, отвечающую патогенетическим и этиологическим принципам. Указание в анамнезе на длительный прием фитопрепаратов позволило предположить токсическое воздействие метаболитов кумарина на функциональное состояние почек, однако в доступной литературе нет прямых указаний на прямое нефротоксическое действие кумарина. Исследователи ограничивают область токсических влияний кумарина и его метаболитов на функцию печени и гемостаза. Действительно, в рассматриваемом клиническом примере отмечаются как нарушения гемостаза, характеризующиеся гипокоагуляцией, так и печеночная дисфункция. Однако по данным нефробиопсии отмечаются признаки токсического процесса на уровне канальцев почки, характеризующегося резко выраженной гидропической дистрофией эпителия канальцев вплоть до вакуолизации, слабым диффузным и мелкоочаговым фиброзом интерстиция. Эти изменения соотносятся с изменениями клубочков, характеризующимися вы-

раженной интракапиллярной гиперклеточностью и пролиферацией базальных мембран, сегментарным расширением парамезангиальных зон, наличием очагов распластывания малых отростков подоцитов.

Таким образом, впервые в литературе описан случай прямого нефротоксического воздействия кумарина и его метаболитов. Повреждение канальцевого эпителия почек метаболитами кумарина обуславливается во многом изначальным повреждением гломерулярной базальной мембраны, а также дисмор-

физмом подоцитов, что обуславливает повышенную готовность канальцевого эпителия к повреждению на фоне усиления процессов реабсорбции в связи с дефектами гломерулярной базальной мембраны и подоцитов. В свою очередь, низкая молекулярная масса кумарина и его метаболитов позволяет свободно проникать через гломерулярный фильтр, что, в условиях повреждения базальной мембраны и подоцитов, приводит к критическому повышению его в первичной моче и обуславливает токсическое действие на уровне канальцев почки.

— ✦ —

ЛИТЕРАТУРА

1. Ермоленко, В.М. Острая почечная недостаточность / В.М. Ермоленко, А.Ю. Николаев – М.: Гэотар-Медиа, 2010. – 400 с.
2. Angell, M. Alternative medicine – the risks of untested and unregulated remedies / M. Angell, J.P. Kassirer // N. Engl. J. Med. – 1998. – V.339. – P.839-841.
3. Fugh-Berman, A. Herb-drug interactions / A. Fugh-Berman // Lancet. – 2000. – V.355. – P.134-138.
4. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Spone survey / D.W. Kauffman, J.P. Kelly, L. Rosenberg et al. // JAMA. – 2002. – V.287. – P.337-344.
5. Screening methods for drugs and heavy metals in Chinese patent medicines / A. Au, R. Ko, F. Boo et al. // Bull. Environ. Contam. Toxicol. – 2000. – V.5. – P.112-119.
6. Chopra, A. Ayurvedic medicine: core concept, therapeutic principles, and current relevance/ A. Chopra, V. Doiphode. // Med. Clin. North. Am. – 2002. – V.86. – P.75-89.
7. Ernst, E. Heavy metals in traditional Indian remedies / E. Ernst // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 2002. – V.57. – P.891-896.
8. The use and safety of non-allopathic Indian medicines / N. Gogtay, H. Bhatt, S. Dalvi, N. Kshirsagar // Drug Saf. – 2002. – V.25. – P.1005-1019.
9. Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning / R.W. Keen, A.C. Deacon, H.T. Delves et al. // Postgraduate Medical Journal. – 1994. – V.70. – P.113-114.
10. Ko, R.J. Adulterants in Asian patent medicines / R.J. Ko // N. Engl. J. Med. – 1998. – V.339. – P.847.

11. Arlt, V. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review / V. Arlt, M. Stiborova, H. Schmeiser // *Mutagenesis*. – 2002. – V.17. – P.265-277.
12. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey / D.M. Eisenberg, R.B. Davis, S.L. Ettner et al. // *JAMA*. – 1998. – V.280. – P.1569-1575.
13. Ernst, E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review / E. Ernst // *J. Intern. Med.* – 2002. – V.252. – P.107-113.
14. Foote, J. Medicinal herb use and the renal patient / J. Foote, B. Cohen // *J. of Renal Nutrition*. – 1998. – V.8. – P.40-42.
15. International Agency for Research on Cancer (IARC). Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. In *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Chemicals to Humans*. Lyon. France: IARC, 2002. – P.82.
16. Herbs and the kidney/ C. Isnard Bagnis, G. Deray, A. Baumelou et al. // *Am. J. Kidney Dis.* – 2004. – V.44. – №1. – P.1-11.
17. Morris L. Side-effects of coumarin / L. Morris, P.D. Welsby // *Postgrad. Med. J.* – 1995. – №71. – P.701-702.
18. *British Herbal Pharmacopoeia*. – 1996. – 212 p.
19. Advances in research on chemical constituents and pharmacological activities of *Agrimonia pilosa* / G. Hong, Y.H. Dai, P.X. Liu et al.// *Pharm. Care and Research*. – 2008. – V.8. – № 5. – P.362-366.
20. Карташова, Г.С. Содержание дубильных веществ в *Agrimonia pilosa* Ledeb. / Г.С. Карташова, И.В. Гравель, Е.Г. Таран // *Растительные ресурсы*. – 1991. – Т.27. – №1. – С.139-143.
21. Wei, Y. Isolation of hyperoside and luteolin-glucoside from *agrimonia pilosa* ledeb using stepwise elution by high-speed countercurrent chromatography / Y. Wei, Y. Ito // *J. of Liquid Chromatography and Related Technologies*. – 2007. – V.30. – №9-10. – P.1465–1473.
22. Separation and determination of flavonoids in *Agrimonia pilosa* Ledeb. by capillary electrophoresis with electrochemical detection / X. Xu, X. Qi, W. Wang, G. Chen // *J. of Separation Science*. – 2005. – V.28. – №7. – P.647-652.
23. Analysis of the volatile components of *Agrimonia pilosa* Ledeb by gas chromatography-mass spectrometry / Y.W. Li, L.F. Huang, C. Liang et al. // *J. of Central South University (Science and Technology)*. – 2007. – V.38. – №3. – P. 502-506.
24. Фитохимическое исследование растений флоры Сибири / Д.Л. Макарова, В.В. Величко, Н.Е. Ким и др.// *Фармация*. – 2008. – №3. – С.19-22.
25. 500 важнейших лекарственных растений / В.К. Лавренов, Г.В. Лавренова. – М., 2003. – 510 с.
26. Comparative metabolism and kinetics of coumarin in mice and rats / S.L. Born, A.M. Api, R.A. Ford et al. // *Food Chem. Toxicol.* – 2003. – №41. – P.247-258.