

Механизмы неблагоприятного воздействия трав и растительных препаратов на почки (Обзор литературы)

Г.В. Волгина

Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

Adverse effects of herbal and plants products on the kidneys

Review

G.V. Volgina

Ключевые слова: нетрадиционная медицина, побочные эффекты растительных препаратов, болезни почек.

За прошедшее десятилетие отмечен значительный рост популярности «нетрадиционной медицины». Это объясняется целым рядом факторов, таких, как неудовлетворенность методами и эффективностью ранее проводимого лечения, наличие информации о неблагоприятных побочных действиях фармацевтических препаратов, ограниченный доступ к врачам, рост цен на лекарства, низкий уровень образования, а также недобросовестная реклама. Кроме того, замечено, что альтернативная терапия более совместима с ценностями пациентов, их верованиями, взглядами на жизнь, природу и значение здоровья и болезни.

Среди населения широко распространено представление о том, что продукты растительного происхождения являются древними естественными средствами народной медицины, более безопасными и мощными, чем традиционные лекарства. Это мнение базируется на их обыденном применении, а не на систематических клинических исследованиях эффективности и побочных действий. Необходимо отметить, что «нетрадиционная медицина» базируется на идеологии, которая в значительной степени игнорирует биологические механизмы и фундаментальные научные законы [2, 12, 18, 27].

Недавний и часто цитируемый обзор альтернативной медицины показал, что почти половина населения во многих промышленно развитых странах и до 80% населения в развивающихся странах регулярно использует альтернативную терапию (Австралия – 48%, Франция – 49%, Канада – 70%) [5, 10, 16, 21, 35, 60]. Кроме того, более 70% пациентов не сообщают об этом факте врачам [10, 43]. В США 42% жителей прибегают к «нетрадиционной медицине», среди них 12% используют травы и растительные продукты, широко определяемые как «пищевые добавки», стоимость которых составляет около 5 миллиардов долларов ежегодно.

В большинстве стран растительные препараты не считаются лекарствами. Однако по данным проведенного в Калифорнии исследования импортированных патентованных азиатских аюрведических раститель-

ных продуктов было установлено, что 32% из них содержали недеklarированные фармацевтические средства и тяжелые металлы (свинец, ртуть, кадмий, мышьяк). Среди недеklarированных веществ наиболее часто встречались: эфедрин, хлорфениламин, колхицин, метилтестостерон, глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные препараты [4, 7, 13, 14, 20, 28, 29, 61]. Впоследствии более чем в 500 китайских патентованных препаратах, аннотации к которым сообщали о содержании в них только естественных компонентов, также были выявлены тяжелые металлы в токсических концентрациях. Кроме того, эти препараты трав содержали до 134 различных недеklarированных фармацевтических средств [3, 10, 11]. Потенциальное значение этой проблемы чрезвычайно велико, в частности остается неясной степень взаимодействия фармацевтического препарата с травами и растительными продуктами [18].

Риск применения препаратов «нетрадиционной медицины», широко используемых в лечении многих заболеваний, может превышать потенциальный положительный эффект, особенно среди лиц с заболеваниями почек [17, 23, 24]. По-видимому, пациенты с заболеваниями почек начинают применять дополнительную терапию в форме пищевых добавок, содержащих травы, из-за неблагоприятных побочных действий или недостаточного эффекта обычных фармацевтических препаратов. Однако такие факторы, как непосредственное воздействие растительных препаратов на клетки канальцев, их активная реабсорбция с высокой концентрацией в мозговом слое, делают почки особенно уязвимыми к действию токсинов. Некоторые растительные препараты могут представлять специфический риск для пациентов с заболеваниями почек. Например, они могут содержать недооцениваемые количества калия, вызывать вазоконстрикцию, взаимодействовать с лекарствами, используемыми для лечения болезней почек. Группу особенно высокого риска в этом отношении составляют пациенты с хронической почечной недостаточностью, диализные больные и реципиенты

Адрес для переписки: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, 20/1. Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра нефрологии факультета последипломного образования

Телефон: 8 (495) 172-98-39

E-mail: VolginaGV@mail.ru

Таблица 1

Клинические проявления повреждения почек, индуцируемые травяной медициной

Поражение почек	Травы и растительные продукты
Острый канальцевый некроз	Традиционная африканская медицина: токсичные растения (<i>Sesuvia portulacastrata</i> , <i>Eurotia macdonaldii</i> , <i>Sida cordata</i> , <i>Croton tiglii</i>) Китайская медицина: <i>Ganoderma lucidum</i> Марокко: <i>Tagetes tinctoria</i> (paracetamol) Китайские травы, содержащие phenylbutazone
Папиллярный некроз	Китайские травы, содержащие phenylbutazone
Острый интерстициальный нефрит	Перуанская медицина (<i>Uva ursaria</i>) Tang Shue pills
Хронический интерстициальный фиброз почек	Китайские травы, содержащие аристолохиевую кислоту (<i>Aristolochia ses</i> , <i>Akebia frutes</i> , <i>Mu Tong</i> , <i>Bou</i> , <i>Mokutsu</i>)
Синдром Фанкони	Китайские травы, содержащие аристолохиевую кислоту (<i>Akebia frutes</i> , <i>Bou</i> , <i>Mokutsu</i>) Китайские травы, содержащие кадмий
Почечные камни	Ma huang (эфедрин) Клюквенный сок (оксалат)
Ретенция мочи	<i>Datura frutes</i> , <i>Rubrodendron tobi</i> (атропин, скополамин)
Артериальная гипертензия	<i>Stephanandra frutes</i> (китайский травяной чай, gancao, <i>Bou-ougi-tou</i>) <i>Erythra frutes</i> (Ma huang)
Карцинома мочевого тракта	Китайские травы, содержащие аристолохиевую кислоту

почечного трансплантата.

В результате воздействия трав и растительных продуктов на почки может развиваться острый канальцевый некроз, папиллярный некроз, острый и хронический интерстициальный нефрит, синдром Фанкони, нефролитиаз, ретенция мочи, артериальная гипертензия, карцинома (табл. 1).

Аристолохиево-кислотная нефропатия

Первое сообщение о развитии интерстициального фиброза почек и быстропрогрессирующей почечной недостаточности у 9 молодых женщин, принимавших китайские травы с целью снижения веса, поступило в 1992 г. из Брюсселя. Спустя шесть лет продажа китайских средств для снижения веса в магазинах Бельгии закончилась самым драматическим образом более чем для 100 человек. Среди этих пациентов у 30% было выявлено умеренное нарушение функции почек и в 70% случаев потребовалось лечение программным гемодиализом или трансплантация почки. Впоследствии у 30 больных развилась уротелиальная карцинома верхних отделов мочевого тракта.

Подозрение о том, что нефротоксический эффект обусловлен использованием китайских трав, было подтверждено обнаружением в таблетках для снижения веса нефротоксичной и канцерогенной аристолохиевой кислоты (АК), извлеченной из растений *Aristolochia fangchi*, *Aristolochia mutong* и *Stephanandra tetrandra*. В результате проведенных исследований интерстициальная нефропатия, развившаяся вследствие применения трав, классифицируется как «нефропатия, вызванная аристолохиевой кислотой», или, менее точно, «нефропатия китайских трав» [54–58].

Начиная с первых сообщений из Бельгии сотни подобных случаев прогрессирующего интерстициального поражения почек после применения китайских трав были зарегистрированы в странах Азии, Европы и США [3, 33, 47, 48, 52].

В дальнейшем было установлено, что и другая смесь китайских лекарств *Bou-ougi-tou*, предназначенная для лечения тучности, вызывала тубулопатию Фанкони. Раз-

витие синдрома Фанкони связывают с ингибированием Na^+ - K^+ -АТФ-активности клеток проксимальных канальцев глицирризиновой кислотой. Кроме того, в состав *Bou-ougi-tou* входили и разновидности *Aristolochia* (*Aristolochia fangchi* или *Aristolochia heterophylla*), содержащие АК, которые, в дополнение к глицирризиновой кислоте, вызывали повреждение почек [25].

Патогенез аристолохиево-кислотной нефропатии

Патогенез интерстициального фиброза почек, индуцированного длительным приемом АК, обсуждается до настоящего времени. Существуют четкие доказательства того, что основные компоненты растительного экстракта – аристолохиевые кислоты I (АК I) и II (АК II) – являются нитрофенантроновыми карбоксилированными кислотами, образующимися после метаболического активирования путем простого отсоединения нитрогруппы. Аристолохиевые кислоты представляют собой генотоксические мутагены, формирующие ДНК-аддукты [12, 23, 50]. Аддукты являются продуктами химической реакции, образующимися в результате присоединения небольшой химической группы к существу более крупной молекуле (например, ковалентное присоединение молекулы канцерогена к ДНК).

Предположение о первичном токсическом повреждении проксимальных канальцев почек АК было подтверждено развитием канальцевой низкомолекулярной протеинурии – экскрецией пяти низкомолекулярных белков (LMWPs; β_2 -microglobulin, cystatin-C, Clara cell protein, retinol-binding protein, α_1 -microglobulin). Непосредственное токсическое воздействие АК на клетки проксимальных канальцев сопровождается формированием АК-ДНК-аддуктов, уменьшением экспрессии мегалина и стойкой ингибцией эндоцитоза. Соответственно хроническое повреждение эпителиальных клеток проксимальных канальцев приводит к интерстициальному воспалению и фиброзу.

Установлено, что повреждение АК ДНК вызывает не только деструктивные фибротические процессы в почках, но и образование опухолей. Так, аддукты

были обнаружены в образцах ткани почек пациентов с конечной стадией АКН и в других тканях организма. Эти аддукты являются не только специфическими маркерами экспозиции АК, но и триггерами опухолевого процесса. Онкогенный и мутагенный эффекты, связанные с присоединением метаболитов АК к ДНК, были описаны в исследованиях на животных и *in vitro*, что привело к определению АК как генотоксичного канцерогена [3, 39, 58].

Доказано, что несколько ферментов млекопитающих могут активировать как АК I, так и АК II *in vitro* и в клетках. Механизм активации состоит из последовательного формирования циклического иона нитрениум со смещенным зарядом, что приводит к предпочтительному формированию пуриновых аддуктов, связанных с экзоциклическими группами дезоксиаденозина и дезоксигуанозина. И действительно, 7-(deoxyadenosine-N⁶-yl)-aristolactam I аддукт вызывает мутагенное повреждение в геномной ДНК и связан с мутациями биологически важных для канцерогенеза генов, таких, как протоонкоген *H-ras* и ген *p53* [34, 50].

Так, *in vivo* доминирующий 7-(deoxyadenosine-N⁶-yl)-aristolactam I ДНК аддукт (дА-АКI), который является самым устойчивым аддуктом в тканях-мишенях, вызывает мутагенное повреждение, которое приводит к трансверсии (замене пуринового основания в ДНК на пиримидиновое и наоборот) АТ-ТА *in vitro*. Доказано, что данная трансверсия встречается с большой частотой в триплете (кодоне) 61 *H-ras*-онкогена в опухолях у грызунов, вызванных АКI, предполагается, что дА-АКI является критичным повреждением в канцерогенезе у грызунов. Исследования по ДНК-присоединению подтвердили, что обе АК присоединяются к аденинам триплета 61 в *H-ras*-гене у мышей и преимущественно к пуринам человеческого *p53*-гена. В частности, исключительно похожие метаболические пути активации и конечные аддукты АК-ДНК позволяют экстраполировать данные по канцерогенезу с лабораторных животных на людей [39].

В ряде исследований был установлен отсутствие значимой разницы в уровнях дА-АКI-аддуктов в нативных препаратах почки как у пациентов с уротелиальной карциномой, так и без нее. Наиболее вероятно, что уровни этих аддуктов являются результатом баланса между их образованием и исчезновением через механизмы восстановления ДНК или апоптоза. С другой стороны, отсутствие корреляции количества дА-АКI-аддуктов с кумулятивной дозой АК не является противоречием, так как содержание АК отличалось по коэффициенту от 1 до 10 в разных сериях препаратов трав [9, 45, 50].

Факторы риска аристолохиево-кислотной нефропатии

J. Nortier и соавт. [37, 45, 46] ретроспективно оценили возможные факторы риска развития почечной недостаточности и уротелиальной карциномы мочевого тракта у 78 пациентов с АКН. Аристолохиево-кислотная нефропатия развилась у пациентов, принимавших смесь китайских трав (*Stephania tetrandia*, *Aristolochia fangchi*, *Magnolia officinalis*) в переменных концентрациях, средств для подавления аппетита ((dex)fenfluramine, diethylpropion, phentermine) и/или acetazolamide. Среди

этих пациентов шестеро получали лечение диализом, у 42 – выполнена аллотрансплантация почки и у 30 – зарегистрировано повышение уровней креатинина (Cr) в сыворотке крови в диапазоне от 1,2 до 6,0 мг/дл. Диагноз АКН базировался на анамнестических данных о потреблении китайских трав для снижения веса, нормальных уровнях Cr сыворотки до начала приема трав и прогрессивном нарушении почечной функции после их применения. Первичное заболевание почек было исключено в связи с отсутствием иммунных депозитов при электронной микроскопии, а также с обнаружением аддуктов АК-ДНК в образцах ткани почек у 39 пациентов. В 50 случаях при гистологическом исследовании биоптатов или ткани удаленных почек выявлены характерные для этой формы нефропатии изменения – распространенный корковый интерстициальный фиброз с относительной сохранностью клубочков.

Главный вывод данного исследования состоял в том, что из всех анализируемых параметров единственным фактором риска развития терминальной стадии нефропатии являлась кумулятивная доза препарата, составившая в среднем $192,2 \pm 13,1$ г трав, содержащих АК. В то же время авторы не исключили возможный потенцирующий эффект анорексиков, входящих в состав таблеток.

Необходимо подчеркнуть, что предшествующее заболевание почек также является грозным фактором риска повреждения почек при приеме нефротоксических трав. S.H.-K. Lo и соавт. [32] впервые описали развитие АКН с ОПН на фоне фокально-сегментарного гломерулярного склероза (ФСГС), наличие которого было подтверждено предшествующей биопсией почки. После окончания курса терапии кортикостероидами пациент с ФСГС с целью улучшения самочувствия в течение 10 дней принимал травы *Aristolochia fangchi* и *Mu Tong*, что привело к развитию ОПН. При повторной биопсии почек наряду с ФСГС был выявлен распространенный интерстициальный фиброз с элементами острого некроза канальцев. Токсическая доза АК в травяном порошке составила всего 100 мг, что значительно меньше, чем в предшествующем исследовании J. Nortier и соавт. [45], и подтверждает повышенную восприимчивость к развитию АК-токсичности у пациентов с хроническими болезнями почек.

Клинические аспекты аристолохиево-кислотной нефропатии

При выявлении у пациента тубулоинтерстициального поражения почек необходимо исключить возможность их токсического повреждения, обусловленного применением средств альтернативной медицины. Известно три варианта проявлений аристолохиево-кислотной нефропатии: острый канальцевый некроз с ОПН (7%), синдром Фанкони (12%) и хроническая тубулоинтерстициальная нефропатия (81%).

Самое характерное проявление АКН – быстро прогрессирующая почечная недостаточность. На ранних стадиях болезни отмечается тяжелая степень анемии, нормогликемическая глюкозурия, умеренные стерильная лейкоцитурия и канальцевая низкомолекулярная протеинурия. Первоначально у половины пациентов сохраняется нормальное АД. У пациентов с АКН и

почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с гломерулярными болезнями почек установлено значительное снижение в моче уровней нейтральной эндопептидазы, эктоэнзима в щеточной каемке проксимальных канальцев. У некоторых пациентов было выявлено поражение аортального клапана с развитием его недостаточности, однако в настоящее время установлено, что вовлечение в процесс аортального клапана обусловлено не токсичностью АК, а содержанием в таблетках для снижения веса препарата fenfluramine [6, 48, 52, 55, 56, 62].

В 1994 г. внимание нефрологов было привлечено к случаям распространенной атипичии клеток уротелия нативных почек, удаленных во время трансплантации у трех пациентов с АКН [9]. В последующих публикациях был подтвержден высокий риск возникновения уротелиальной карциномы верхних отделов мочевого тракта у пациентов с АКН [45, 46, 57].

Отмечено, что приблизительно у половины пациентов с конечной стадией почечной недостаточности в течение 2–6 лет после прекращения экспозиции токсина развивается уротелиальная малигнизация [9, 45].

Патоморфология

Почки в конечной стадии АКН выражено и симметрично сморщены, с гладкой поверхностью и массой только около 10 г каждая. Самой яркой гистологической особенностью является наличие необычно обширного, малоклеточного интерстициального фиброза, уменьшающегося по интенсивности от наружного к внутреннему слою коры. Тяжесть ассоциированной атрофии канальцев и до некоторой степени диффузный коллапс клубочков топографически распределяются так же, как и интерстициальный фиброз. В интерлобулярных артериях отмечается фиброз интимы, тогда как в больших артериях – мукоидно-фиброзная гиперплазия. Сообщалось и о неспецифических изменениях при АКН, которые включали склероз, сегментарные субэндотелиальные иммунные депозиты, сегментарное утолщение, сморщивание или удвоение базальной мембраны клубочков, утолщение базальной мембраны канальцев и капсул Боумена, уплощение канальцевых эпителиальных клеток с частичной потерей щеточной каймы.

При иммунофлюоресцентном исследовании выявляются неспецифические, в умеренном количестве, гранулярные депозиты IgM и C3 в мезангии, отдельных капиллярных петлях клубочков и стенках маленьких артерий. Депозиты C3 также обнаруживали в базальной мембране атрофированных канальцев и перитубулярных капиллярах.

Среди эпителиальных клеток собирательных трубочек и уротелия лоханок и мочеточников постоянно выявляют мультифокальную атипичию. Уротелиальная карцинома развивается в виде мультифокальных очагов карциномы *in situ* клеток переходного типа, наиболее часто двусторонних и расположенных в верхних отделах мочевого тракта (лоханки и мочеточники).

Лечение

С целью замедления скорости прогрессии АКН

успешно использовались кортикостероиды. В первом экспериментальном исследовании после годовичного наблюдения только двум из 12 пациентов, леченных кортикостероидами, потребовалась заместительная почечная терапия, тогда как в группе контроля она потребовалась 16 из 23 больных ($p = 0,0045$) [57]. Установлено, что у некоторых пациентов стероиды фактически замедляли развитие конечной стадии болезни почек на 1–3 года [38]. Данные клинические результаты позволили высказать предположение, что некоторая степень замедления прогрессирования АКН обусловлена разрешением острого канальцевого некроза, но главный компонент восстановления, как полагали, был результатом непосредственного лечения интерстициального нефрита. J. Vanherweghem и соавт. [55] считают, что в развитии АКН, по крайней мере частично, имеет значение и иммунологический механизм, поскольку ухудшение функции почек прогрессировало в 58–75% случаев даже при отмене инкриминируемого растительного препарата [6, 62].

Балканская эндемичная нефропатия

Биологические и морфологические особенности нефропатии, вызванной АК, оказались чрезвычайно сходны с другой фиброзирующей интерстициальной нефропатией, а именно с «балканской эндемичной нефропатией». Балканская эндемичная нефропатия представляет собой первичный хронический тубуло-интерстициальный нефрит с очень ранним началом и медленным прогрессированием вплоть до терминальной почечной недостаточности. Самыми характерными особенностями болезни являются: анемия, отсутствие отеков, характерный рыжеватого-коричневый цвет лица, ладоней и подошв, ксантодермия, нормальный уровень АД и отсутствие изменений на глазном дне. Как и при АКН, приблизительно у 30–48% пациентов развиваются опухоли из эпителиальных клеток верхних отделов мочевого тракта, но самыми частыми являются опухоли уретры и мочевого пузыря.

Предполагают, что этиологической причиной этого типа поражения почек являются растения, загрязненные грибковым токсином ochratoxin A. Грибковый токсин также формирует мутагенные аддукты с ДНК в почечной ткани, которые, вероятно, и лежат в основе развития наблюдаемой патологии [8, 53].

Острый канальцевый некроз, острая почечная недостаточность

В тропических странах Африки и Азии традиционно используют пищевые добавки, содержащие нефротоксичные растения [1, 26]. Одно из таких растений, используемое как в кулинарии, так и в народной медицине, djenkol bean, острый пахучий съедобный плод дерева *Pithecellobium labatum*. При экспериментальном исследовании применение в качестве добавки к корму обезьян, крыс и мышей 70% спиртового экстракта этого растения вызывало развитие тяжелого канальцевого некроза и в меньшей степени – некроза клеток клубочков.

В Южной Африке при лечении большого числа различных заболеваний широко используется традиционное средство Impila из корней растения *Callilepis*

laureola, содержащее известный яд (atractyloside). При его применении возможно токсическое повреждение не только почек, но и печени. Почечное повреждение характеризуется острым некрозом проксимальных канальцев и петли Генле, ведущим к развитию почечной недостаточности [49, 51].

Сообщалось о развитии ОПН у лиц, употребляющих дикие грибы, содержащие нефротоксин ошеллантин (*orellanine*), препараты алоэ (*Cape aloes*), общеизвестное слабительное, полученное из листьев *Aloe ferox Miller* и содержащее aloein (или aloeresin B) и aloeresin A. При биопсии почек выявлялись признаки интерстициального нефрита и фиброза [41].

Популярная перуанская трава ункария волосистая (*Uncaria tomentosa*), называемая также «кошачий коготь – cat's claw», приготовленная из древесной виноградной лозы, растущей в бассейне Амазонки, используется при различных заболеваниях (цирроз печени, гастрит, гонорея, раковые образования женского полового тракта, ревматизм и др.). Описан случай развития ОПН у пациента с системной красной волчанкой, получавшего лечение этой травой [22].

При использовании народных растительных средств в Африке чрезвычайно часто развивается ОПН (до 35% наблюдений среди всех случаев ОПН) [1, 26, 49]. Установлено, что поражение почек вызывают: *Securida longepedunculata* (фиолетовое дерево – содержит метилсалицилат и сапонин); *Euphorbia matabelensis* (молочай – содержит латекс) и *Crotalaria laburnifolia* (в составе гепатотоксичные алкалоиды). Но большинство веществ, вызывающих ОПН, их токсикологические характеристики и патогенетические механизмы повреждения почек до настоящего времени остаются неизученными.

В Китае для лечения сахарного диабета широко используется экстракт *Taxus celebica* (содержит sciadopitysin, тип флавоноида), после приема 120–150 г которого описаны случаи развития острого канальцевого некроза.

При лечении бронхиальной астмы, симптомах простуды и гриппа, лихорадки и озноба, головных и других болях, отеках и дыхательной недостаточности используют траву Ma huang, которая применяется в форме чая (эквивалентно 15–30 мг эфедрина) с максимальной рекомендуемой ежедневной дозой 150 мг. Ma huang может вызывать артериальную гипертензию, тахикардию, инсульт. Алкалоиды эфедры представляют большой риск для здоровья пациентов с заболеваниями почек, склонных к артериальной гипертензии. Сообщалось о случаях формирования почечных камней из метаболитов эфедрина.

При использовании таких трав, как *Datura metel* или *Rhododendron molle*, в больших дозировках появляются симптомы острой антихолинергической интоксикации: кома, лихорадка, тахикардия, гиперемия и сухость кожи, расширение зрачков, сухость во рту и острая задержка мочи.

Травы, влияющие на уровень электролитов в сыворотке крови

Некоторые лекарственные растения могут влиять на уровень электролитов в сыворотке крови. Так, ми-

нералокортикоидная активность лакричника (*Glycyrrhiza glabra*), используемого в микстурах от кашля и в 74% китайских травяных чаев, была впервые описана 50 лет назад. Корень лакричника, особенно при его использовании в высоких дозах в течение длительного периода времени, имеет хорошо известный псевдоальдостероновый эффект с ингибированием ренин-альдостероновой системы, который может манифестировать головной болью, сонливостью, задержкой натрия и воды, гипокалиемией, метаболическим алкалозом, артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью и остановкой сердца. Механизм этого эффекта связан с содержащейся в корне лакричника глицирризиновой кислотой, которая гидролизуется в глицирретиновую кислоту, являющуюся ингибитором почечной 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы. Этот фермент катализирует инактивацию кортизола в кортизон. Кортизол, в отличие от кортизона, накапливается в почке и стимулирует рецепторы альдостерона в клетках кортикальных собирательных трубок, таким образом увеличивая реабсорбцию Na⁺ [19]. Увеличение ретенции натрия потенциально увеличивает уровень АД с соответствующим уменьшением уровня калия и развитием гипокалиемии. В свою очередь, гипокалиемия может увеличить токсичность лекарств, содержащих дигиталис.

Некоторые растительные препараты, используемые как слабительные (травы сенны (*Senna alexandria*), ревень (*Rheum officinale*), кора кустарника каскара саграда (*Rhamnus purshiana*)), могут также привести к дисбалансу электролитов, особенно к гипокалиемии [59].

С другой стороны, одуванчик (*Taraxacum officinale*), крапива (*Urtica dioica*), хвощ (*Equisetum arvense*) и люцерна (*Medicago sativa*) содержат значительные количества калия и могут вызвать гиперкалиемию, особенно у пациентов с нарушением функции почек. Особенно высоким содержанием калия отличается сок плода пони (*Morinda citrifolia*) – 56,3 мэкв/л [30, 42].

Лекарственные растения с мочегонной активностью

Травы с мочегонной активностью нередко вызывают интерес у пациентов с ХПН, полагающих, что растительные препараты способны стимулировать снижающуюся функцию почек и, таким образом, задерживать потребность в диализе. Традиционно в качестве мочегонных средств используются: ягоды можжевельника (*Juniperus communis*), петрушка (*Petroselinum crispum*), одуванчик (*Taraxacum officinale*), корень спаржи (*Asparagus officinalis*), любисток (*Levisticum officinale*), золотой корень (*Solidago virgaurea*), медвежий ушки (*Arctostaphylos uva ursi*), крапива (*Urtica dioica*) и люцерна (*Medicago sativa*). Большинство из этих трав более точно можно называть акваретиками. Некоторые действуют как прямые раздражители тубулярных клеток, а другие могут изменить содержание электролитов в сыворотке с соответствующими сердечно-сосудистыми последствиями [44]. Травы с различными степенями мочегонной активности требуют осторожности в применении даже у здоровых индивидуумов и должны вызывать особенное беспокойство при их использовании у больных с заболеваниями почек.

Лекарственные растения, усиливающие риск развития нефролитиаза

Растения с высоким содержанием щавелевой кислоты, такие, как ревень (*Rheum officinale*), могут способствовать формированию почечных камней [30]. В течение нескольких десятилетий для профилактики и лечения инфекций мочевого тракта широко использовалась клюква (*Vaccinium macrocarpon*), родственная североамериканскому растению *Vaccinium genus*. Полагают, что бактериостатическое действие сока клюквы обусловлено экскрецией гиппуровой кислоты и подкислением мочи. Более того, считается, что сок клюквы в случае инфекции *E. coli* может вызвать потерю фимбрий и элонгацию бактериальной клетки. Однако представленные доказательства эффекта клюквы *in vivo* не ассоциированы с клинической эффективностью в различных исследованиях, о чем свидетельствует обзор Кокрейна. Кроме того, прием концентрата клюквы сопровождается увеличением экскреции оксалатов с мочой и, таким образом, может способствовать кальций-оксалатному нефролитиазу у пациентов с риском камнеобразования.

Растительные продукты, содержащие тяжелые металлы, фармацевтические препараты или гормоны

Аюрведической медициной, зародившейся в Индии больше чем 2000 лет назад и использующей травы, полезные ископаемые и металлы, пользуются приблизительно 80% людей из миллиардного населения Индии. В последние годы отмечается рост популярности древнеиндийской медицины и в западных странах. Однако во многих средствах аюрведической медицины, как и в китайских патентованных препаратах, якобы содержащих только естественные компоненты, были обнаружены токсические концентрации тяжелых металлов, вызывающих тубулоинтерстициальный нефрит [4, 11, 12, 15].

В литературе описан случай, когда у 34-летней домохозяйки, принимавшей микстуру из китайских трав для укрепления здоровья, развился синдром Фанкони и нефрогенный диабет. В моче этой пациентки был обнаружен кадмий в концентрации, превышающей нормальную в 50 раз.

Известен случай быстрого развития диализ-зависимой ОПН с выраженной альбуминурией, микроскопической лейкоцитурией и гематурией после лечения таблетками Tung Shueh в течение 4 недель по поводу болей в суставах. При биопсии почки был выявлен острый интерстициальный нефрит с воспалительным инфильтратом, состоящим из лимфоцитов и эозинофилов. Был проанализирован состав пилюль Tung Shueh, и выявлены в качестве добавочных компонентов диазепам и мефенамовая кислота.

Сообщалось о 73-летней женщине из Малайзии с остеоартрозом, у которой развилась почечная недостаточность и билатеральный папиллярный некроз в результате ежедневного приема 2 таблеток растительного препарата на протяжении 10 лет. От приема других анальгетиков пациентка отказывалась, а препараты из

трав были легко доступны в китайских магазинах. Анализ применявшегося этой больной препарата установил наличие 120 мг фенилбутазона в каждой таблетке.

Отравление смесью краски хны и парафенилиндиамина вызывает острый рабдомиолиз и ангионевротический отек верхних отделов дыхательных путей с обструкцией респираторного тракта, требующей срочной трахеостомии. Отравление парафенилиндиаминном известно на протяжении многих лет и описывалось в основном в странах Среднего Востока или Японии в контексте случайного или намеренного, а также суицидальной целью, приема внутрь, а также вследствие применения компрессов (особенно после паровой бани). В Марокко женщины традиционно используют Такаут El Badia – пудру из семян местного дерева *Tamarix orientalis* – как краску для волос. Так как традиционная смесь менее доступна, ее заменяют Такаут Roumia – очень токсичным составом, содержащим парафенилиндиамин. В этой стране ОПН, вызванная Такаут, составляет 10% случаев острого тубулярного некроза, 50% от всех случаев рабдомиолиза и 2/3 смертей, связанных с отравлениями.

Взаимодействие трав с обычными лекарствами

Высокий риск осложнений связан с применением растительных препаратов и биологически активных пищевых добавок у пациентов с трансплантированной почкой. Так, применение зверобоя продырявленного (*Hypericum perforatum*) приводит к серьезным неблагоприятным эффектам – воздействие на ферменты печени через активацию системы CYP ускоряет метаболическую деградацию широкого спектра назначаемых лекарств, включая антиретровирусные агенты, дигоксин, варфарин, теофиллин, оральные контрацептивы, что может привести к клинически серьезным последствиям. Например, сообщалось о снижении бионакопления дигоксина на 25% у здоровых добровольцев и о снижении абсорбции индинавира на 50%. Самым используемым в Германии антидепрессантом является «суло Св. Джона» (St. John's), также полученное из растения *Hypericum perforatum*. Этот препарат с древних времен использовался для лечения депрессии и беспокойства, и в настоящее время он более популярен, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Его эффективность сравнивается с некоторыми установленными стандартами лечения. В недавно опубликованном метаанализе 57 клинических исследований, включающих 5691 пациента, было сообщено о высокой эффективности этого препарата для лечения депрессивных расстройств легкой и средней степени, а также множественных депрессивных эпизодов. Совместный прием пациентами с трансплантированной почкой зверобоя и циклоспорина или такролимуса может привести к развитию реакции отторжения трансплантата за счет снижения уровней препаратов в сыворотке крови ниже терапевтических значений [36, 40].

Одним из самых популярных в Европе средств для лечения деменции является экстракт *Ginkgo biloba*, состоящий из нескольких флавоноидов, терпеноидов, органических кислот и обладающий антиоксидантным действием. Его эффективность в лечении нарушений

Таблица 2

Травяные изделия, содержащие растения *Aristolochia* и токсичные производные аристолохиевой кислоты

<i>Akebia</i>	<i>Menispermum</i>
<i>Asarum</i>	<i>Men Tong</i>
<i>Evagorgia</i>	<i>Sinomenicon</i>
<i>Clematis</i>	<i>Saxifraga Ioffa</i>
<i>Coccoloba</i>	<i>Stephania</i>
<i>Diploclisia</i>	<i>Vladimiria waldii</i>

памяти, деменции, шума в ушах, перемежающейся хромоты доказана в 77 клинических исследованиях (13 873 пациента). Однако было отмечено, что *Ginkgo biloba* нельзя назначать пациентам с сопутствующим нарушением свертывания крови. Соответственно одновременное назначение *Ginkgo biloba* и таких препаратов, как аспирин, НПВС, варфарин и гепарин, противопоказано. Использование *Ginkgo biloba* у пациентов с заболеваниями почек требует особой осторожности из-за высокого риска геморрагических осложнений.

Заключение

Понимание опасностей, связанных с использованием методов нетрадиционной медицины, в последние годы увеличилось. Трагические исходы нефропатии, вызванной применением трав и растительных продуктов и признанной только около 10 лет тому назад, способствовали проведению существенных исследований и прогрессу в области нефрологии и онкологии.

Можно сделать вывод о наличии достаточных доказательств того, что аристолохиевые кислоты являются мощными нефротоксичными и онкогенными веществами с коротким латентным периодом не только у животных, но и у людей. Изучение нефропатии, обусловленной аристолохиевой кислотой, обеспечило возможность понимания связи между фиброзирующей интерстициальной нефропатией и уротелиальной карциномой, позволило классифицировать интерстициальные нефриты на основе результатов гистологических исследований, в зависимости от типа применяемых ядовитых веществ и связанных с ними клинических особенностей.

Растения, содержащие аристолохиевую кислоту, вызывающие тяжелую нефропатию с быстрой прогрессией к конечной стадии болезни и резко увеличивающие риск развития карциномы, как и препараты, в состав которых входят тяжелые металлы и недеklarированные фармацевтические средства, абсолютно противопоказаны к использованию и должны быть запрещены к продаже по всему миру.

В нескольких странах изъяли из продажи и запретили импорт средств с канцерогенным и нефротоксичным эффектом (табл. 2) [21, 31, 60].

Реципиенты трансплантированной почки должны знать о потенциальном риске осложнений при использовании лекарственных растений, которые могут вызывать уменьшение эффекта иммунодепрессантов.

Некоторые растительные средства, такие, как корень лакричника, сенна, каскара и ревень, могут влиять на содержание калия в сыворотке крови или увеличивать риск образования почечных камней с высоким содержанием щавелевой кислоты.

Учитывая социальную значимость проблемы, связанную со все более распространенным использованием средств альтернативной медицины, необходимо строгое государственное регулирование рынка растительных препаратов, а также контроль их безопасности. Не может быть двух видов медицины – обычной и альтернативной. Альтернативные способы лечения должны быть подвергнуты научному испытанию, не менее строгому, чем фармацевтические средства. Наступило время для научного медицинского сообщества заявить

об опасности «нетрадиционной» медицины.

Литература

1. Adekun TA, Ekwere TR, Akinsola A. The pattern of acute toxic nephropathy in Ife, Nigeria. West Afr J Med 1999; 18: 60–63.
2. Angell M, Kassirer JP. Alternative medicine – the risks of untested and unregulated remedies. N Engl J Med 1998; 339: 839–841.
3. Arlt V, Stiborova M, Schmeiser H. Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: a review. Mutagenesis 2002; 17: 265–277.
4. Au A, Ko R, Boo F, Hsu R, Perez G, Yang Z. Screening methods for drugs and heavy metals in Chinese patent medicines. Bull Environ Contam Toxicol 2000; 5: 112–119.
5. Bannerman RH. Traditional Medicine and Health Care Coverage. Geneva, Switzerland: World Health Organization 1993.
6. Chang CH, Wang YM, Yang AH, Chiang SS. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis associated with Chinese herbal medications. Am J Nephrol 2001; 21: 441–448.
7. Chopra A, Doiphode V. Ayurvedic medicine: core concept, therapeutic principles, and current relevance. Med Clin North Am 2002; 86: 75–89.
8. Cosyns J-P, Jadoul M, Squifflet J-P et al. Chinese herbs nephropathy: a clue to Balkan endemic nephropathy? Kidney Int 1994; 45: 1680–1688.
9. Cosyns J-P, Jadoul M, Squifflet J-P, Wese F-X, van Ypersele de Stribou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. Am J Kidney Dis 1999; 33: 1011–1017.
10. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL et al. Trends in alternative medicine use in the United States, 1990–1997: results of a follow-up national survey. JAMA 1998; 280: 1569–1575.
11. Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. J Intern Med 2002; 252: 107–113.
12. Ernst E. Harmless herbs? A review of the recent literature. Am J Med 1998; 104: 170–178.
13. Ernst E. Heavy metals in traditional Indian remedies. Eur J Clin Pharmacol 2002; 57: 891–896.
14. Espinosa EO, Mann MJ, Bleasdel B. Arsenic and mercury in traditional Chinese herbal balls. New England Journal of Medicine 1995; 333: 803–804.
15. Fetrow CW, Avila JR. Complementary and alternative medicine. Springhouse, PA: Lippincott Williams, Wilkins, 1999.
16. Fisher P, Ward A. Medicine in Europe: complementary medicine in Europe. BMJ 1994; 309: 107–111.
17. Foote J, Cohen B. Medicinal herb use and the renal patient. Journal of Renal Nutrition 1998; 8 (1): 40–42.
18. Fugh-Berman A. Herb-drug interactions. Lancet 2000; 355: 134–138.
19. Funder JW, Pearce PT, Smith R, Smith A. Mineralocorticoid action: Target tissue specificity is enzyme, not receptor mediated. Science 1988; 242 (4878): 583–585.
20. Gogtay N, Bhatt H, Dalvi S, Kshirsagar N. The use and safety of non-allopathic Indian medicines. Drug Saf 2002; 25: 1005–1019.
21. Health Canada. Perspectives on complementary and alternative health care. A collection of papers prepared for Health Canada. Available (in PDF-format) at: <http://www.hc-sc.gc.ca/hppb/healthcare/cahc/>. Accessed July 18, 2002.
22. Hileps J, Bellucci A, Mossey R. Acute renal failure caused by «cat's claw» herbal remedy in a patient with systemic lupus erythematosus. Nephron 1997; 7: 361.
23. 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: 82.

24. *Isnard Bagnis C., Dervay G., Baumelou A., Le Quintrec M., Vanberweghem J.L.* Herbs and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2004; 44 (1): 1–11.

25. *Izumotani T., Ishimura E., Tsumura K., Goto K.* An adult case of Fanconi syndrome due to a mixture of Chinese crude drugs. *Nephron* 1993; 65: 137–140.

26. *Kadiri S., Ogunlesi A., Osinfade K., Akinkugbe O.* The causes and course of acute tubular necrosis in Nigerians. *Afr J Med Sci* 1992; 21: 91–96.

27. *Kaufman D.W., Kelly J.P., Rosenberg L., Anderson T.E., Mitchell A.A.* Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Spone survey. *JAMA* 2002; 287: 337–344.

28. *Keen R.W., Deacon A.C., Delves H.T., Moreton J.A., Frost P.G.* Indian herbal remedies for diabetes as a cause of lead poisoning. *Postgraduate Medical Journal* 1994; 70 (820): 113–114.

29. *Ko R.J.* Adulterants in Asian patent medicines. *N Engl J Med* 1998; 339: 847.

30. *Leung A.Y., Foster S.* Encyclopedia of common natural ingredients used in food, drugs, and cosmetics. New York: John Wiley, Sons, 1996.

31. *Lewis C.J., Alpert S.* Letter to Health Care Professionals on FDA Concerned about Botanical Products, Including Dietary Supplements, Containing Aristolochic Acids. US Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements, 31 May 2000.

32. *Lo S.H.-K., Mo K.-L., Wong K.-S.* et al. Aristolochic acid nephropathy complicating a patient with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1913–1915.

33. *Lord G.M., Tagore R., Cook T., Gower P., Pusey C.D.* Nephropathy caused by Chinese herbs in the UK. *Lancet* 1999; 354: 481–482.

34. *Lord G.M., Cook T., Arlt V.M., Schmeiser H.H., Williams G., Pusey C.D.* Urothelial malignant disease and Chinese herbal nephropathy. *Lancet* 2001; 358: 1515–1516.

35. *MacLennan A.H., Wilson D.H., Taylor A.W.* Prevalence and cost of alternative medicine in Australia. *Lancet* 1996; 347: 569–573.

36. *Mandelbaum A., Pertzborn F., Martin-Facklam M., Wiesel M.* Unexplained decrease of cyclosporine trough levels in a compliant renal transplant patient. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 5 (9): 1473–1474.

37. *Martinez M.-C.M., Nortier J., Vanberweghem J.L.* Progression rate of Chinese herb nephropathy: impact of *Aristolochia fangchi* ingested dose. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 408–412.

38. *Martinez M.-C.M., Nortier J., Vereerstraeten P., Vanberweghem J.-L.* Steroid therapy in chronic interstitial renal fibrosis: the case of Chinese-herb nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 2033–2037.

39. *Mengs U., Lang W., Poch J.-A.* The carcinogenic action of aristolochic acid in rats. *Arch Toxicol* 1982; 51: 107–119.

40. *Moore L.B., Goodwin B., Jones S.A.* et al. St. John's wort induces hepatic drug metabolism through activation of the pregnane X receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 7500–7502.

41. *Mount P., Harris G., Sinclair R., Finlay M., Becker G.J.* Acute renal failure following ingestion of wild mushrooms. *Int Med J* 2002; 2 (4): 187–190.

42. *Mueller B., Scott M., Sowinski K., Prag K.A.* Noni juice (*Morinda citrifolia*): Hidden potential for hyperkalemia? *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 310–312.

43. *NBJ's annual industry overview VII.* Nutrition Business Journal. May/June 2002.

44. *Newall C.A., Anderson L.A., Phillipson A.* Herbal medicines: A guide for health-care professional. London: The Pharmaceutical Press, 1996.

45. *Nortier J., Martinez M.C., Schmeiser H.H.* et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (*Aristolochia fangchi*). *N Engl J Med* 2000; 342: 1686–1692.

46. *Nortier J., Simon J., Petein M.* et al. Chinese herbs nephropathy and urinary tract carcinoma. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 164A.

47. *Peña J.M., Borrás M., Ramos J., Montoliu J.* Rapidly progressive interstitial renal fibrosis due to a chronic intake of an herb (*Aristolochia pistolochia*) infusion. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1359–1360.

48. *Pourrat J., Montastruc J.L., Lecombe J.L., Cisterne J.M., Rascol O., Dumazer P.* Néphropathie associée à des herbes chinoises. 2 cas. *Presse Med* 1994; 23: 1669–1670.

49. *Randeree I.G., Czarnocki A., Moodley J., Seedat Y.* Acute renal

failure in pregnancy in South Africa. *Ren Fail* 1995; 17: 147–153.

50. *Schmeiser H.H., Bieler C.A., Weissler M., van Ypersele de Stribou C., Cosyns J.-P.* Detection of DNA adducts formed by aristolochic acid in renal tissue from patients with Chinese herbs nephropathy. *Cancer Res* 1996; 56: 2025–2028.

51. *Stewart M.J., Steenkamp V., van der Merwe S., Zuckerman M., Crowther N.J.* The cytotoxic effects of a traditional Zulu remedy, impila (*Callilepis laureola*). *Human and Experimental Toxicology* 2002; 21 (12): 643–647.

52. *Tanaka A., Nishida R., Sawai K.* et al. Traditional remedy-induced Chinese herbs nephropathy showing rapid deterioration of renal function. *Jpn J Nephrol* 1997; 39: 794–797.

53. *Tatu C.A., Oren W.H., Finkelman R.B., Feder G.L.* The etiology of Balkan endemic nephropathy: Still more questions than answers. *Environment Health Perspectives* 1998; 106 (11): 689–700.

54. *Vanbaelen M., Vanbaelen-Fastre R., But P., Vanberweghem J.L.* Identification of aristolochic acid in Chinese herbs. *Lancet* 1994; 343: 174.

55. *Vanberweghem J.L., Abramowicz D., Tielemans C.* et al. Effects of steroids on the progression of renal failure in chronic interstitial renal fibrosis: a pilot study in Chinese herbs nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 209–215.

56. *Vanberweghem J.L., Depierreux M., Tielemans C.* et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. *Lancet* 1993; 341: 387–391.

57. *Vanberweghem J.L., Tielemans C., Simon J., Depierreux M.* Chinese herbs nephropathy and renal pelvic carcinoma. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 270–273.

58. *Volker M.A., Stiborova M., Schmeiser H.H.* Aristolochic acid as a probable human cancer hazard in herbal remedies: A review. *Mutagenesis* 2002; 17: 265–277.

59. *Westendorff J.* Anthranoid derivatives in: Adverse effects of herbal drugs II (p. 105–118). Berlin, Heidelberg, Germany: Springer-Verlag, 1993.

60. *WHO Traditional Medicine Strategy 2002–2005.* May 2002. Available at: <http://www.who.int/medicines/organization/trm/org-trmmain.shtml>. Accessed July 27, 2002.

61. *Wu M.S., Hong J.J., Lin J.L., Yang C.W., Chien H.C.* Multiple tubular dysfunction induced by mixed Chinese herbal medicines containing cadmium. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (5): 867–870.

62. *Yang C.-S., Lin C.-H., Chang S.-H., Hsu H.-C.* Rapidly progressive fibrosing interstitial nephritis associated with Chinese herbal drugs. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 313–318.