

DOI: 10.26693/jmbs06.03.014

УДК 611.61-036.11/.12:615.214.24(048.8)

Вільхова І. В.

## ГОСТРЕ ТА ХРОНІЧНЕ УШКОДЖЕННЯ НИРОК ВНАСЛІДОК ДІЇ ОПІОЇДІВ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Гостре пошкодження нирок є причиною смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світі та часто призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності. Однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок є використання опіоїдів. Більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки, та призводять до уражень структури і функції нирок. Зловживання наркотиками є соціальною проблемою сучасного світу, а використання опіоїдних препаратів у лікуванні синдрому хронічного болю є поширеним у медичній практиці, тому знання механізмів ураження нирок при використанні опіоїдів є важливими у медичній практиці. Актуальним питанням залишається відповідність морфологічних змін у нирках до вираженості клінічного синдрому зниження швидкості клубочкової фільтрації та рівня біохімічних показників при гострому пошкодженні нирок та хронічній хворобі нирок. Причинами гострого пошкодження нирок при використанні опіоїдів можуть бути ішемія нирки, в результаті зниження швидкості клубочкової фільтрації, гіпотонії, зневоднення, а також рабдоміоліз та гостра затримка сечі. Представлено огляд літератури, який використано для аналізу патогенетичних чинників, морфологічних форм та біохімічних змін уражень нирок при застосуванні опіоїдів. Джерела включають дослідження як морфофункціонального стану нирок наркозалежних осіб, так і осіб, що тривало вживали опіоїдні препарати за медичними показами. Також подані результати експериментальних досліджень структури та функції нирки при застосуванні опіоїдів. Проаналізовано морфологічні форми ураження нирок при дії найбільш вживаних опіоїдів, зокрема морфіну, кокаїну, героїну. В роботі представлено дані досліджень патогенетичних ланок гострого та хронічного пошкодження нирок та біохімічних відхилень, характерні для порушення функцій нирок під впливом опіоїдів. Даний огляд може бути використаний для експериментальних робіт, що стосуються вивчення механізмів ушкодження нирок під дією опіоїдів, а також у лікуванні патології нирок наркозалежних осіб та осіб, що тривало використовують опіоїдні препарати за медичними показами.

**Ключові слова:** нирки, морфологія, опіоїди, ураження.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Морфофункціональні особливості органів у пре- та постнатальному періодах онтогенезу, при впливі опіоїдів, харчових добавок, реконструктивних операціях та ожирінні», № держ. реєстрації 0120U002129.

**Вступ.** Гостре пошкодження нирок (ГПН) є причиною смерті близько 2 мільйонів людей за рік у всьому світі [1]. Наслідками ГПН також можуть бути відновлення функції нирок, зниження функціонального резерву нирок, прогресуючі дистрофічні зміни органа та розвиток хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. Відомо, що у пацієнтів, котрі в анамнезі перенесли ГПН існує високий ризик розвитку хронічної хвороби нирок (ХХН) та вищий відсоток смертності від її ускладнень. Актуальним питанням залишається відповідність при ГПН та ХХН морфологічних змін у нирках до вираженості клінічного синдрому зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та рівня біохімічних показників, у тому числі креатиніну та сечовини плазми, що свідчать про порушення функції нирок. В експериментальній роботі на щурах при моделюванні ниркової патології шляхом одноразового введення 50% розчину глицерола Кондаков І.І та співав. виділяє декілька стадій [3]. ГПН включає стадію «шокової нирки», що триває 7 днів і характеризується порушенням кровообігу в нирках та стадію олігурії і відновлення діурезу, що триває 2 тижні. Для цих стадій ГПН характерні анурія та олігурія, різке зниження ШКФ та збільшення креатиніну плазми. Морфологічним субстратом цих стадій є дистрофічні і некротичні процеси в епітелії проксимальних і дистальних каналців та порушення кровообігу. При цьому переважають каналцеві пошкодження нефрону з розвитком осередкового гідропічного і коліквацийного некрозу в клітинах епітелію проксимальних і дистальних каналців і збиральних трубок. ХНН формується через 8 тижнів. Показники добового діурезу та ШКФ стадії ХНН є вищі, ніж у стадіях ГПН, проте достовірно нижчі щодо контролю, рівень креатиніну сироватки знижується, проте теж залишається вищим, ніж в контролі. Морфологічним субстратом ХНН є інтерстиціальний нефрит

і нефросклероз. При цьому, на стадії ХНН встановлено зменшення розмірів клубочків, їх вогнищеву загибель, лейкоцитарна інфільтрація інтерстицію. У віддалені терміни ХНН, через 32 тижні після введення гліцеролу, виявлено гіаліновокраплинну дистрофію епітеліоцитів проксимальних канальців і гідропічну дистрофію дистальних канальців, вогнища лейкоцитарної інфільтрації інтерстицію, розростання сполучної тканини. Метричні показники клубочка нижчі у 2 рази в порівнянні з контролем, виявлено звуження просвіту капсули клубочків, наявні петлі капілярів, що спалися [3].

Однією з причин гострого та хронічного пошкодження нирок є використання опіоїдів як за медичними показами, так і у осіб, що зловживають наркотичними препаратами. Зловживання наркотиками є соціальною проблемою сучасного світу. Більшість наркотиків або їх метаболітів виводяться через нирки та призводять до уражень структури і функції нирок.

Причинами гострого пошкодження нирок (ГПК) при використанні опіоїдів можуть бути ішемія нирки, в результаті зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гіпотонії, зневоднення, а також рабдоміоліз та гостра затримка сечі [4, 5]. Гіпоксія, котра виникає в результаті пригнічення дихального центру, зниження ниркового кровотоку та ШКФ, зневоднення та рабдоміоліз призводять до пошкодження канальців нирок. При вживанні опіоїдів виникають зміни в роботі вегетативної нервової системи, ренін – ангіотензин – альдостероновій системі (РААС) та вироблення антидіуретичного гормону, що також обумовлює порушення функціонування нирок [4].

Однією з причин виникнення ішемії нирки при використанні опіоїдів є посилення впливу парасимпатичної та послаблення впливу симпатичної нервової системи. Це призводить до брадикардії та зменшення серцевої іонотропії, зниження артеріального тиску, в результаті чого знижується нирковий кровотік і швидкість клубочкової фільтрації. Відомо, що опіоїди стимулюють активність блукаючого нерва [6]. Стимуляція опіоїдних периферійних рецепторів синтетичним агоністом мю-рецепторів призводить до тривалого зниження артеріального тиску [7]. При активації центрального опіоїдного пептидного рецептора посилюється ефект ниркової симпатки, що призводить до звуження судин та ішемії нирок і може призвести до ГПН. Такий ішемічний ефект нирок виникає при застосуванні морфіну, та зменшується при застосуванні налоксону [8]. Таким чином, опіоїди зменшують ШКФ та виділення сечі. Окрім того було встановлено, що внутрішньовенне введення опіоїдів, зокрема морфіну, впливає на тонус саме ниркової артерії, а відповідно на місцеву перфузію нирки, без суттєвих

стійких змін серцевого викиду, артеріального тиску, частоти серцевих скорочень або загального периферичного опору.

Використання опіоїдів опосередковано пригнічує РААС через зміни катехоламінів. Зміни у РААС також можуть бути результатом зміни артеріального тиску. Є дослідження, у котрих встановлено, що опіоїди знижували артеріальний тиск у нормальних та гіпертонічних експериментальних тварин, проте не впливали на артеріальний тиск при експериментальній гіпертензії з високим рівнем ангіотензину [9].

Встановлено вплив опіоїдів на синтез антидіуретичного гормону (АДГ) [10]. Відомо, що біль призводить до збільшення виділення АДГ. Застосування опіоїдів з метою зменшення болю призводить до зменшення виділення АДГ, і як наслідок до збільшення діурезу. Це, в свою чергу, спричиняє виникнення спраги. Виявлено, що при відміні морфіну відзначається затримка води в організмі в результаті збільшення АДГ, а також до підвищення рівня реніну та альдостерону.

Вживання опіоїдів може призвести до дегідратації організму. Повторна дегідратація з наступною регідратацією призводить до пошкодження епітеліоцитів проксимальних канальців в результаті активації альдозоредуктази [11].

Рабдоміоліз можуть спричинити дія таких токсинів, як алкоголь, героїн, кокаїн, синтетичні канабіноїди [12]. Проте, рабдоміоліз може спостерігатися як при передозуванні героїну так і від опіоїдної абстиненції, що також призводить до пошкодження м'язів [13]. В результаті рабдоміолізу, викликаного вживанням опіоїдів, спостерігається ушкодження ниркових канальців, що призводить до гострого ушкодження нирок. При цьому продукти розпаду м'язів та інші внутрішньоклітинні компоненти виділяються і потрапляють в сироватку крові. Міоглобін вільно фільтрується в нирках, ендцитозується нирковими епітеліоцитами і виявляється в сечі, коли рівень міоглобіну перевищує реабсорбційну здатність нирки. Вазоконстрикція сприяє пошкодженню епітеліоцитів канальців та сприяє ацидозу. Ацидоз дозволяє осаджувати білки TammHorsfall у канальцях у вигляді зліпків, що спричиняють канальцеву непрохідність. Це, в свою чергу, призводить до порушення відтоку сечі по канальцях та подільшого їх пошкодження. В результаті виникає гіперурикемія, яка спричиняє нефропатію сечової кислоти.

Гостра затримка сечі та сечовипускання є однією з причин ГПН і може бути викликана вживанням опіоїдів. ГПН в результаті гострої затримки сечі при вживанні опіоїдів частіше зустрічаються у осіб похилого віку у зв'язку з наявними такими факторами, як супутня доброякісна гіпертрофія

передміхурової залози або використання антихолінергічних засобів. Тому, люди похилого віку, особливо пацієнти зі збільшеною простатою, мають ризик гострої затримки сечі при вживанні опіоїдних анальгетиків. Затримка сечі є антихолінергічним побічним ефектом опіоїдів [14]. У дослідженнях на тваринах відмічається, що у пригніченні скоротливості сечового міхура при вживанні опіоїдів відіграють роль мю-рецептори та меншою мірою дельта-рецептори. Мю-рецептори розташовані в задньому розі спинного мозку і при використанні опіоїду блокується передача інтероцептивної чутливості від сечового міхура на рівні заднього рогу. Внаслідок цього знижується відчуття наповнення сечового міхура. При активації цих рецепторів опіоїдом може гальмуватись рефлекс сечовипускання. Також опіоїди підвищують тонус сфінктера сечового міхура через надмірну симпатичну стимуляцію, що теж призводить до обмеження випорожнення сечового міхура. Опіоїди, які є антагоністами мю-рецепторів, такі як налбуфін, не призводять до змін уродинаміки.

Клінічні дослідження показують, що у наркоманів є підвищений ризик прогресуючої хронічної ниркової недостатності [15]. Встановлено, що вживання опіоїдів є факторами ризику зниження функції нирок та/або альбумінурії при багаторазовому вживанні опіоїдів, а саме більше 5 разів протягом життя [16]. При дослідженні взаємозв'язку між використанням анальгетиків, у тому числі опіоїдних, з біомаркерами ХХН у репрезентативній вибірці дорослих в США виявлено вищі показники альбумінурії при вживанні рецептурних опіоїдів порівняно з неопіоїдами [17]. Експериментальні дослідження на мишах свідчать про індуковану морфієм альбумінурію через порушення цілісності структури подоцитів та базальної мембрани клубочка [18]. Актуальним питанням сьогодення є безпека та ефективність використання опіоїдів для лікування хронічного та гострого неракового болю, яке триває більше 90 днів [19, 20, 21] та застосування опіоїдних препаратів у людей похилого віку [22, 23]. Незважаючи на те, що опіоїди є ефективними препаратами в боротьбі з болем, слід пам'ятати про їх токсичну дію під час тривалого вживання. Хронічне вживання опіоїдів, як зазначають Novick et al. [21], призводить до більшої частоти токсичності через накопичення їх метаболітів. При хронічному застосуванні опіоїдів стійкий стан препарату досягається при розподілі та накопиченні в різних органах. Відомо, що вживання опіоїдів у людей похилого віку є вище, ніж у загальній популяції, а зниження функції нирок та печінки у цієї групи людей призводить до зміни фармакокінетики опіоїдних препаратів, а саме до накопичення метаболітів і затримки їх в організмі [22]. При застосуванні опіоїдів

у людей похилого віку є вищий ризик токсичності опіоїдів як при окремому використанні, так і в поєднанні з іншими препаратами [23] і у зв'язку з цим, дозу опіоїдів потрібно коригувати з урахуванням віку [24]. Пацієнтам похилого віку опіоїди слід призначати у меншій на 25%–50% дозі, ніж у молодих пацієнтів.

Морфін, героїн, кокаїн є найбільш часто зловживаними наркотиками. Їх вживання пов'язане з різними типами токсичного впливу на нирки, що включає широкий спектр клубочкових, інтерстиціальних та судинних уражень, котрі призводять до гострої або хронічної ниркової недостатності [25, 26]. Як ендогенні, так і екзогенні опіоїди мають потужний вплив на функції нирок. Відомо, що ендогенні опіоїди відіграють ключову роль у контролі функції нирок у нормальних та патологічних станах. Ендогенні опіоїдні пептиди називаються «ендорфінами», і вони зв'язуються з мю-, дельта- та каппа-рецепторами, локалізованими в різних частинах нирки [27]. Опіоїдні каппа-рецептори переважно локалізовані в корі нирки. Мю- та каппа-рецептори присутні на мезангіальних клітинах нирки, тоді як дельта-рецептори рідко виявляються в мезангіальних клітинах [28]. Існує відмінність щодо наявності та локалізації опіоїдних рецепторів у нирках різних видів ссавців. Опіоїдні мю- та каппа-рецептори відсутні в нирці морської свинки, однак дельта-опіоїдні рецептори ідентифікуються в нирці морської свинки переважно на межі кіркового та мозкового шару, біля збірних проток, ниркових каналців та судин. Відомо, що опіоїди викликають як фізіологічні зміни в нирках [29], так і беруть участь у розвитку уремичного синдрому.

Внутрішньовенна залежність від опіатів вважається фактором ризику розвитку нефропатії, пов'язаної з імунодефіцитом людини (ВІЛ). Встановлено, що опіоїди посилюють рубцеві зміни ниркової тканини при ВІЛ-асоційованій нефропатії. Відомі також випадки ліпоїдозу нирок, виявлені при біопсії нирки пацієнтів, які застосовували методон, однак у цих випадках також були виявлені гепатит В і С [30].

При хронічному введенні клінічно значущих доз опіоїдів мишам з експериментальною моделлю раку виникають структурні зміни та порушення функцій нирок [31]. В експериментальних дослідженнях при тридцятиденному введенні морфіну у зростаючих концентраціях виявлено значно вищі рівні креатиніну у групі щурів, що отримували морфін. У морфіновій групі виявлено у 10 щурів вакуолізацію епітеліоцитів каналців нефрона, у 5 щурів інтерстиційну мононуклеарну інфільтрацію, в 3 – вогнищевий некроз та крововиливи [32]. Залежність від морфію може спричинити прогресуючу хронічну ниркову недостатність [15] та

дегенерацію каналцевих епітеліальних клітин [33]. Передозування морфіну збільшує окиснювальний стрес в нирковому епітелії, що призводить до пошкодження нирок [34]. Морфін метаболізується в печінці до морфін-3-глюкуроніду (55%), морфіну-6-глюкуроніду (10%) та норморфіну (4%), які виводяться із сечею. При нирковій недостатності морфін та його метаболіти накопичуються в плазмі, сироватці крові, мозку, лікворі та спричиняють міоклонічний спазм та пригнічення дихання [35]. Передозування морфіну може бути причиною рабдоміолізу, що в свою чергу спричиняє ГПН, про що свідчать підвищення активності креатинкінази, підвищення концентрації міоглобіну в сечі та підвищення рівня креатиніну в плазмі. Хронічне введення морфіну спричиняє підвищений рівень сечовини, сечової кислоти та креатиніну в сироватці крові, призводить до дегенерації епітеліоцитів каналців нефрона та утворення клітинних зліпків у просвіті каналців нирки [33]. Відомо, що морфін стимулює вироблення супероксиду макрофагами та мезангіальними клітинами та посилює проліферацію мезангіальних клітин, які є попередниками гломерулосклерозу. Дослідження *in vitro* демонструють, що морфін, має прямий вплив на проліферацію мезангіальних клітин та відкладення матриксу, проліферацію фібробластів та активність макрофагів. Відомо також, що морфін може стимулювати ріст клітин епітелію клубочків або ж викликати апоптоз при менших або вищих концентраціях відповідно [36, 37]. Морфін пригнічує глутатіонредуктазу, що призводить до посилення окисного стресу в клітинах та пошкодження нирок [34]. В експериментах на мишах з серпоподібно-клітинною анемією при використанні значних доз морфіну виявлено збільшення маси нирок, розширення клубочків, розширення каналців, внутрішньогломерулярний та перитубулярний застій, а також збільшення кількості юстагломерулярних клітин [38].

Зловживання героїном також викликає низку специфічних ниркових уражень. Одним з ускладнень внутрішньовенного використання героїну є нефропатія, яка на початку 1970-х років була визначена, як героїн-асоційована. В даний час героїн-асоційована нефропатія вважається наслідком токсичної дії речовин, що використовуються для хімічної переробки «вуличного» героїну. Оскільки при внутрішньовенному використанні наркотиків часто приєднується інфікування гепатитами В і С та вірусом імунодефіциту людини, розвиток героїн-асоційованої нефропатії обумовлений як токсичним впливом наркотичної речовини і токсичних речовин у її складі, так і іншими факторами, зокрема супутніми захворюваннями [39]. Тому, складно визначити і віддиференціювати

вплив самих опіоїдів від інтеркурентних інфекцій, які пов'язані з різними патологіями нирок. Встановлено, що при героїн-асоційованій нефропатії морфологічно спостерігається вогнищевий та сегментарний гломерулосклероз. У наркоманів, що використовують героїн, ниркова патологія є поширеним явищем і представлена мембранозною нефропатією, нефротичним синдромом, гострим гломерулонефритом, амілоїдозом, вогнищевим та сегментарним гломерулосклерозом, інтерстиціальним нефритом, вогнищевим мембранопрліферативним гломерулонефритом IgM та відкладенням комплементу. У споживачів героїну втричі підвищений ризик виникнення порушення функції нирок порівняно з неспоживачами наркотиків. У пацієнтів, які в анамнезі вживали героїн від декількох місяців до 15 років, розвивається гіпертонія та різний ступінь ниркової недостатності, протеїнурія, гломерулосклероз [25]. Передозування героїну, як і інших опіоїдів, викликає рабдоміоліз, що призводить до міоглобінемії та ниркової недостатності. Патологія рабдоміолізу при героїновій залежності включає ацидоз, системну гіпоксію, компресію м'язів та прямі токсичні та імунологічні ефекти препарату. У наркоманів, що вживають героїн, розвивається важкий синдром двостороннього компартменту, ускладнений рабдоміолізом та нирковою недостатністю [40]. Ураження нирок при вживанні героїну також можуть бути наслідком імунологічної реакції гіперчутливості або прямого міотоксичного ефекту [41]. Хронічне пошкодження нирок при вживанні опіоїдів, зокрема героїну, може виникнути внаслідок способу введення препарату, а саме внутрішньошкірне введення викликає амілоїдоз нирки [4]. Амілоїдоз нирок спостерігається у героїнозалежних осіб з протеїнурією та нефротичним синдромом [42].

Зв'язок між вживанням опіоїдів, зокрема кокаїну, та хворобами нирок є багатофакторним і виникає внаслідок дії на структури нирки як самого опіоїду, так і домішок наркотиків, а також супутніх гемодинамічних, запальних та інфекційних процесів. Проте, патологічні ураження нирок при дії кокаїну, описані в дослідженнях на щурах та звітах про аутопсію людини, сильно відрізняються. Описані пошкодження нирок внаслідок дії таких домішок кокаїну, як левамізол та супутніх васкулітів [43]. Відомо, що кокаїн посилює секрецію адреналіну та норадреналіну та стимулює симпатичну іннервацію органів і тканин [25]. В результаті дії норадреналіну та ендотелінів виникає звуження судин та зміна мікроциркуляції клубочків. До потенційних чинників ураження нирок також можна віднести дію РААС та шляху L- аргінін-оксиду азоту [25]. Досліджено, що кокаїн підвищує окислювальний стрес та зменшує вміст внутрішньоклітинного глу-

татіону у клітинах ниркового епітелію. Індукована кокаїном цитотоксичність включає внутрішньоклітинне зменшення глутатіону при низьких концентраціях та пошкодження мітохондрій при більш високих концентраціях кокаїну [44]. Зловживання кокаїном може спричинити інтерстиціальний фіброз, атерогенез нирок, гломерулосклероз, інфаркт нирки, електролітний дисбаланс [23], гостре та хронічне пошкодження нирок, інфекції сечовивідних шляхів. Доведено, що зловживання кокаїном під час вагітності призводить до ГПН та ХПН, інфаркту нирок, порушення електролітного балансу та інфекції сечових шляхів у немовлят. У осіб, що вживають кокаїн виявлено протеїнурію, лейкоцитоз, підвищення рівня креатиніну в сироватці крові, тромбоз та інфаркт нирки. Індукований кокаїном гострий канальцевий некроз може бути наслідком гострого рабдоміолізу. Причинами рабдоміолізу, викликаного вживанням кокаїну, можуть бути ішемія, гіпертермія, пряма токсичність кокаїну на м'язові клітини та генералізована внутрішньосудинна коагуляція. Зловживання кокаїном також може спричинити ГПН в результаті розвитку злоякісної гіпертензії та гострого інтерстиціального нефриту, спричиненого інтоксикацією кокаїном. Вироблення антигломерулярних базальних мембранних антитіл у наркоманів, що вживають кокаїн, може бути причиною розвитку гломерулярного нефриту та гострої ниркової недостатності. При вживанні кокаїну виявлено зміни в синтезі клубочкового матриксу, ниркової гемодинаміки та індукцію атерогенезу нирок. У нирках пацієнтів, котрі зловживають кокаїном, виявлено незначне розширен-

ня мезангію, інтерстиціальний фіброз та фіброз інтими міжчасточкових та сегментарних артерій. Накопичення матриксу разом з мезангіальною проліферацією посилює розвиток гломерулосклерозу. Індукована кокаїном активація РААС також може бути відповідальною за фіброз у мезангіальній тканині, оскільки, як відомо, ангіотензин-II стимулює вироблення трансформуючого фактора росту- $\beta$ , потужного фіброгенного агента. Кокаїн також посилює проліферацію епітеліоцитів та мезангіальних клітин завдяки взаємодії з макрофагами з ключовою роллю інтерлейкіну-6 та трансформуючим фактором росту- $\beta$ . Точні механізми інфаркту нирки, спричиненого кокаїном, не повідомляються, але посилення агрегації тромбоцитів, синтезу тромбоксану та пошкодження ендотелію можуть сприяти інфаркту нирки. Виявлені зміни ниркових артерій при вживанні кокаїну, а саме потовщення середньої оболонки судин та звуження їх просвіту, а також важкий артеріосклероз ниркових артерій.

**Заключення.** Використання опіоїдів є однією з причин гострого та хронічного ушкодження нирок. Морфологічні та клінічні форми ураження нирок при використанні опіоїдів залежать від тривалості вживання, дози та діючої речовини.

**Перспективи подальших досліджень.** Представлений огляд літератури може бути використаний для експериментальних робіт, що стосуються вивчення механізмів ушкодження нирок під дією опіоїдів, а також у лікуванні патології нирок наркозалежних осіб та осіб, що тривало використовують опіоїдні препарати за медичними показами.

## References

1. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(4): 209-217. doi: 10.1038/nrneph.2011.13
2. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2011; 79: 1361-1369. doi: 10.1038/ki.2011.42
3. Kondakov II, Topchiy II, Kiriyyenko OM. Vplyv hlitserolu na funktsional'no-morfologichni pokaznyky nyrok pry modelyuvanni hostroyi ta khronichnoyi nyrovoyi nedostatnosti u shchuriv [Influence of Glycerol on Functional-Morphological Indicators of Kidneys at Modelling Renal Insufficiency in Rats]. *Ukrayins'kyi zhurnal nefrologiyi ta dializu.* 2013; 3: 14-20.
4. Mallappallil M, Sabu J, Friedman EA, Salifu M. What Do We Know about Opioids and the Kidney? *Int J Mol Sci.* 2017; 18(1): 223. doi: 10.3390/ijms18010223
5. Feng G, Luo Q, Guo E, Yao Y, Yang F, Zhang B, et al. Multiple organ dysfunction syndrome, an unusual complication of heroin intoxication: A case report and review of literature. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015; 8(9): 11826–11830.
6. Pepe S, van den Brink OW, Lakatta EG, Xiao RP. Cross-talk of opioid peptide receptor and  $\beta$ -adrenergic receptor signalling in the heart. *Cardiovasc Res.* 2004; 63: 414–422. doi: 10.1016/j.cardiores.2004.04.022
7. Kuczeriszka M, Lipkowski AW, Sadowski J, Kompanowska-Jeziarska E. An endomorphine analog ([D-Ala(2)]-Endomorphin 2, TAPP) lowers blood pressure and enhances tissue nitric oxide in anesthetized rats. *Pharmacol Rep.* 2016; 68: 616–619. doi: 10.1016/j.pharep.2016.01.007
8. Mutoh J, Ohsawa M, Hisa H. Effect of naloxone on ischemic acute kidney injury in the mouse. *Neuropharmacology.* 2013; 71: 10–18. doi: 10.1016/j.neuropharm.2013.03.001
9. Badzyska B, Lipkowski AW, Olszyński KH, Sadowski J. Different blood pressure responses to opioids in 3 rat hypertension models: Role of the baseline status of sympathetic and renin–angiotensin systems. *Can J Physiol Pharmacol.* 2016 Nov; 94(11): 1159-1169. doi: 10.1139/cjpp-2016-0111

10. Stotts NA, Arai SR, Cooper BA, Nelson JE, Puntillo KA. Predictors of thirst in intensive care unit patients. *J Pain Sympnt Manag*. 2015; 49: 530–538. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2014.07.001
11. Roncal Jimenez CA, Ishimoto T, Lanaspas MA, Rivard CJ, Nakagawa T, Ejaz AA, et al. Fructokinase activity mediates dehydration-induced renal injury. *Kidney Int*. 2014; 86: 294–302. doi: 10.1038/ki.2013.492
12. Zhao A, Tan M, Maung A, Salifu M, Mallappallil M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury requiring dialysis as a result of concomitant use of atypical neuroleptics and synthetic cannabinoids. *Case Rep Nephrol*. 2015; 2015: 235982. doi: 10.1155/2015/235982
13. Gangahar D. A case of rhabdomyolysis associated with severe opioid withdrawal. *Am J Addict*. 2015; 24: 400–402. doi: 10.1111/ajad.12255
14. Chau DL, Walker V, Pai L, Cho LM. Opiates and elderly: Use and side effects. *Clin Interv Aging*. 2008; 3: 273–278. doi: 10.2147/CIA.S1847
15. Perneger TV, Klag MJ, Whelton PK. Recreational drug use: a neglected risk factor for end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2001; 38(1): 49–56. doi: 10.1053/ajkd.2001.25181
16. Novick T, Liu Y, Alvanzo A, Zonderman AB, Evans MK, Crews DC. Lifetime cocaine and opiate use and chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2016; 44: 447–453. doi: 10.1159/000452348
17. Barbosa-Leiker C, McPherson S, Daratha K, Alicic R, Short R, Dieter B, et al. Association between prescription opioid use and biomarkers of kidney disease in US adults. *Kidney Blood Press Res*. 2016; 41: 365–373. doi: 10.1159/000443436
18. Lan X, Rai P, Chandel N, Cheng K, Lederman R, Saleem MA, et al. Morphine induces albuminuria by compromising podocyte integrity. *PLoS One*. 2013; 8: e55748.
19. Nuckols TK, Anderson L, Popescu I, Diamant AL, Doyle B, Di Capua P, et al. Opioid prescribing: a systematic review and critical appraisal of guidelines for chronic pain. *Ann Intern Med*. 2014; 160: 38–47. doi: 10.7326/0003-4819-160-1-201401070-00732
20. Chou R, Ballantyne JC, Fanciullo GJ, Fine PG, Miaskowski C. Research gaps on use of opioids for chronic noncancer pain: findings from a review of the evidence for an American Pain Society and American Academy of Pain Medicine clinical practice guideline. *J Pain*. 2009; 10: 147–59.
21. Novick T, Kuo YF, Raji MA, Chen NW, Hasan H, Goodwin JS. Trends in opioid prescriptions among part D medicare recipients from 2007 to 2012. *Am J Med*. 2016; 129: 21–30.
22. Davis MP, Srivastava M. Demographics, assessment and management of pain in the elderly. *Drugs Aging*. 2003; 20: 23–57. doi: 10.2165/00002512-200320010-00003
23. Mercadante S, Ferrera P, Villari P, Casuccio A. Opioid escalation in patients with cancer pain: The effect of age. *J Pain Sympnt Manag*. 2006; 32: 413–419. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2006.05.015
24. American Geriatrics Society Panel on Pharmacological Management of Persistent Pain in Older Persons. Pharmacological management of persistent pain in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 1331–1346.
25. Jaffe JA, Kimmel PL. Chronic nephropathies of cocaine and heroin abuse: a critical review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1: 655–667.
26. Singh VP, Singh N, Jaggi AS. A review on renal toxicity profile of common abusive drugs. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2013; 17(4): 347–57. doi: 10.4196/kjpp.2013.17.4.347
27. Snook LA, Milligan G, Kieffer BL, Massotte D. Co-expression of mu and delta opioid receptors as receptor-G protein fusions enhances both mu and delta signalling via distinct mechanisms. *J Neurochem*. 2008; 105: 865–873. doi: 10.1111/j.1471-4159.2008.05215.x
28. Weber ML, Farooqui M, Nguyen J, Ansonoff M, Pintar JE, Hebbel RP, et al. Morphine induces mesangial cell proliferation and glomerulopathy via kappa-opioid receptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008; 294: F1388–F1397. doi: 10.1152/ajprenal.00389.2007
29. Gupta K, Weber ML. Renal effects of opioid exposure: considerations for therapeutic use. *J Opioid Manag*. 2006; 2(4): 236–240. doi: 10.5055/jom.2006.0036
30. Porubsky S, Kuppe C, Maier T, Birk HW, Wörnle M, Moeller MJ, et al. Renal lipidosis in patients enrolled in a methadone substitution program. *Arch Pathol Lab Med*. 2014; 138: 689–693. doi: 10.5858/arpa.2013-0075-CR
31. Arerangaiah R, Chalasani N, Udager AM, Weber ML, Manivel JC, Griffin RJ, et al. Opioids induce renal abnormalities in tumor-bearing mice. *Nephron Exp Nephrol*. 2007; 105(3): e80–e89. doi: 10.1159/000098564
32. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and Kidney Toxicity in Chronic Use of Opioids: An Experimental Long Term Treatment Model. *J Biosci*. 2005; 30: 245–252.
33. Sumathi T, Niranjali Devaraj S. Effect of Bacopa monniera on liver and kidney toxicity in chronic use of opioids. *Phytomedicine*. 2009; 16(10): 897–903. doi: 10.1016/j.phymed.2009.03.005
34. Senturk M, Irfan Kufrevioglu O, Ciftci M. Effects of some analgesic anaesthetic drugs on human erythrocyte glutathione reductase: an in vitro study. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2009; 24(2): 420–424. doi: 10.1080/14756360802188149

35. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. *J Pain Symptom Manage.* 2004; 28(5): 497–504. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2004.02.021
36. Patel K, Bhaskaran M, Dani D, Reddy K, Singhal PC. Role of heme oxygenase-1 in morphine-modulated apoptosis and migration of macrophages. *J Infect Dis.* 2003; 187: 47–54.
37. Patel J, Manjappa N, Bhat R, Mehrotra P, Bhaskaran M, Singhal PC. Role of oxidative stress and heme oxygenase activity in morphine-induced glomerular epithelial cell growth. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003; 285(5): F861–F869. doi: 10.1152/ajprenal.00134.2003
38. Weber ML, Vang D, Velho PE, Gupta P, Crosson JT, Hebbel RP, et al. Morphine promotes renal pathology in sickle mice. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2012; 5: 109–118. doi: 10.2147/ijnrd.s33813
39. Dettmeyer RB, Preuss J, Wollersen H, Burkhard M. Heroin-associated nephropathy. *Expert Opin. Drug Saf.* 2005; 4: 19–28. doi: 10.1517/14740338.4.1.19
40. Abdullah MS, Al-Waili NS, Butler G, Baban NK. Hyperbaric oxygen as an adjunctive therapy for bilateral compartment syndrome, rhabdomyolysis and acute renal failure after heroin intake. *Arch Med Res.* 2006; 37(4): 559–562. doi: 10.1016/j.arcmed.2005.07.013
41. Gupta A, Khaira A, Lata S, Agarwal SK, Tiwari SC. Rhabdomyolysis, acute kidney injury and transverse myelitis due to naive heroin exposure. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2011; 22(6): 1223–1225.
42. Manner I, Sagedal S, Røger M, Os I. Renal amyloidosis in intravenous heroin addicts with nephrotic syndrome and renal failure. *Clin Nephrol.* 2009; 72(3): 224–228. doi: 10.5414/cnp72224
43. Garg L, Gupta S, Swami A, Zhang P. Levamisole/cocaine induced systemic vasculitis and immune complex glomerulonephritis. *Case Rep Nephrol.* 2015; 2015: 372413.
44. Valente MJ, Henrique R, Vilas-Boas V, Silva R, Bastos Mde L, Carvalho F, et al. Cocaine-induced kidney toxicity: an in vitro study using primary cultured human proximal tubular epithelial cells. *Arch Toxicol.* 2012; 86(2): 249–261. doi: 10.1007/s00204-011-0749-3
45. Edmondson DA, Towne JB, Foley DW, Abu-Hajir M, Kochar MS. Cocaine-induced renal artery dissection and thrombosis leading to renal infarction. *WMJ.* 2004; 103(7): 66–69.
46. Bemanian S, Motallebi M, Nosrati SM. Cocaine-induced renal infarction: report of a case and review of the literature. *BMC Nephrol.* 2005; 6: 10. doi: 10.1186/1471-2369-6-10
47. Fabbian F, Pala M, De Giorgi A, Tiseo R, Molino C, Mallozzi Menegatti A, et al. Left kidney: an unusual site of cocaine-related renal infarction. a case report. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16 Suppl 1: 30–33.

УДК 611.61-036.11/.12:615.214.24(048.8)

## ОСТРОЕ И ХРОНИЧЕСКОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК ВСЛЕДСТВИИ ДЕЙСТВИЯ ОПИОИДОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

**Вильхова И. В.**

**Резюме** Острое повреждение почек является причиной смерти около 2 миллионов человек в год во всем мире и часто приводит к развитию хронической почечной недостаточности. Одной из причин острого и хронического повреждения почек является использование опиоидов. Большинство наркотиков или их метаболитов выводятся через почки и приводят к поражениям структуры и функции почек. Злоупотребление наркотиками является социальной проблемой современного мира, а использование опиоидных препаратов в лечении синдрома хронической боли является распространенным в медицинской практике, поэтому знание механизмов поражения почек при использовании опиоидов важно в медицинской практике. Актуальным вопросом остается соответствие морфологических изменений в почках в выраженности клинического синдрома снижения скорости клубочковой фильтрации и уровня биохимических показателей при остром повреждении почек и хронической болезни почек. Причинами острого повреждения почек при использовании опиоидов могут быть ишемия почки, в результате снижения скорости клубочковой фильтрации, гипотонии, обезвоживание, а также рабдомиолиз и острая задержка мочи. Представлен обзор литературы, который используется для анализа патогенетических факторов, морфологических форм и биохимических изменений поражений почек при применении опиоидов. Использованные источники включают исследования как морфофункционального состояния почек наркозависимых лиц, так и лиц, длительно употребляли опиоидные препараты по медицинским показаниям. Также представлены результаты экспериментальных исследований структуры и функции почки при применении опиоидов. Проанализированы морфологические формы поражения почек при действии наиболее употребляемых опиоидов, в частности морфина, кокаина, героина. В работе представлены данные исследований патогенетических звеньев острого и хронического повреждений почек и биохимических отклонений, характерных для нарушения функций почек под влиянием опиоидов. Данный обзор может быть использован для экспериментальных работ, касающихся изучения механизмов

повреждения почек под действием опиоидов, а также в лечении патологии почек наркозависимых лиц и лиц, которые длительно используют опиоидные препараты по медицинским показаниям.

**Ключевые слова:** почки, морфология, опиоиды, поражение.

UDC 611.61-036.11/.12:615.214.24(048.8)

## **Acute and Chronic Kidney Injury due to the Influence of Opioids.**

### **Literature Review**

**Vilkhova I. V.**

**Abstract.** Acute kidney injury is the cause of death for about 2 million people a year worldwide and often leads to the development of chronic renal failure. Use of opioids is one of the reasons of acute and chronic kidney injuries. Most drugs or their metabolites are excreted by the kidneys and lead to the changes of the structure and functions of this organ. Drug abuse is a social problem in the modern world and the use of opioids in treatment of chronic pain syndrome is common in medical practice, because of this, knowledge of the mechanisms of kidney injury under the influence of opioids is important in medical practice. Compliance of morphological changes in kidneys to the severity of clinical syndrome of decreased glomerular filtration rate and the level of biochemical markers due to acute kidney injury and chronic renal disease remains relevant. Causes of acute kidney injury while using opioids may be renal ischemia as a result of decreased glomerular filtration rate, hypotension, dehydration and also rhabdomyolysis and acute urinary retention. It is shown that one of the causes of renal ischemia while using the opioids is increased influence of parasympathetic nervous system and decreased influence of sympathetic nervous system. Usage of opioids indirectly inhibits renin-angiotensin-aldosterone system through the changes of catecholamines. The influence of opioids on synthesis of antidiuretic hormone was established, namely – usage of opioids leads to the decreased secretion of antidiuretic hormone, and as a result – to increased diuresis.

Presented review of literature was used for analysis of pathogenic factors, biochemical changes and morphological forms of kidney injury due to the usage of opioids. Sources which were used include studies of morphofunctional changes of kidneys of those who had drug addiction and those who used opioids for a long time because of medical reasons. The results of experimental studies of the structure and function of the kidneys under the opioid influence are also presented. The morphological forms of kidney injury under the action of the most commonly used opioids, in particular morphine, cocaine, heroin, were analyzed.

The data of investigation of pathogenetic links of acute and chronic kidney injuries and biochemical deviations that are common for disturbance of functions of kidneys under the influence of opioids are presented. This review can be used for experimental works related to the study of the mechanisms of kidney damage under the influence of opioids, as well as in the treatment of kidney pathology of drug addicts and people who used opioids for a long time due to medical reasons.

**Keywords:** kidneys, morphology, opioids, damage.

### **ORCID and contributionship:**

Irina V. Vilkhova: 0000-0003-1173-6008<sup>A-F</sup>

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,  
C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,  
E – Critical review, F – Final approval of the article

### **CORRESPONDING AUTHOR**

**Irina V. Vilkhova**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University,

Normal Anatomy Department

66, Levyckogo St. , apt. 3, Lviv 7909, Ukraine

tel: +380677778522, e-mail: irinamedik75@gmail.com

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Received: 11.04.2021 p.

*Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування*