



# *Токсическая нефропатия*

**Кафедра терапии общей  
практики с курсом  
семейной медицины**

# Токсическая нефропатия

- - любое функциональное или морфологическое изменение почек, вызванное фармакологическим, химическим или биологическим агентом, попавшим в организм через рот, ДП, кожу или в результате инъекций


- 
- Такими агентами м/б и "нормальные" ионы при необычном содержании их в крови (гипокалиемическая, гиперкалиемическая, гипомагниемическая или гиперурикемическая нефропатия)



- У почки есть много уникальных особенностей, делающие ее чувствительной к токсическим воздействиям:


- 1. Почке свойственно очень высокое кровоснабжение по сравнению с любой другой тканью организма (около 3,5 мл/г/мин против примерно 0,07 мл/г/мин для большинства органов).

- Циркулирующие в крови агенты доставляются сюда в количествах в 50 раз превышающих "обычные" для тканей


- 
- 2. Почка имеет самую большую поверхность эндотелия и обладает двумя полными капиллярными системами.

Первая из этих систем (система клубочков) отличается самым высоким гидростатическим давлением и самой большой фильтрационной фракцией.

Почке с артериальной кровью доставляется несоизмеримое по сравнению с другими органами количество поступивших в организм веществ




Экзотоксическое  
поражение почек




```
graph LR; A[Экзотоксическое поражение почек] --- B[Специфическое поражение]; A --- C[Неспецифическая поражение];
```

Специфическое  
поражение

Неспецифическая  
поражение

- 
- Специфические поражения почек возникают при острых отравлениях нефротоксическими веществами, вызывающими деструкцию выделительного эпителия канальцев с развитием некронефроза

- 
- Неспецифическая нефропатия  
при остром отравлении  
токсическим веществом  
изменения почечной ткани  
функциональные




## Кроме того может наблюдаться:

- Экзотоксический шок со снижением ОЦК и ишемией почек
- Нарушение водно-электролитного баланса с последующими расстройствами почечного кровотока

## Кроме того может наблюдаться (2):

- Аллергия с развитием иммунного воспаления с поражением интерстиция, сосудов
- с развитием интерстициального нефрита,
- некротизирующего ангиита,
- билатерального кортикального некроза,
- лекарственного анафилактического шока



Конечный п/г путь развития  
нефротоксического поражения -  
повреждение клетки почечного  
канальца.

Таковыми повреждениями являются  
закупорка канальца и обратный  
выход клубочкового филтратата через  
поврежденный канальцевый  
эпителий

Ренальная  
ОПН

Острый  
канальцевый  
некроз

ишемия

лекарственный

нефротоксины

Интерстициальный  
нефрит

лекарственный

Некротический  
папиллит

# Нефротоксические причины ОКН

- 75% случаев

## 1. Лекарственные

- Пенициллин
- Аминогликозиды
- Цефалоспорины
- Рифампицин
- Амфотерицин В
- Цисплатин
- Сандиммун
- НПВП
- Рентгеноконтрастные препараты

## 2. Промышленные

соли тяжелых металлов: ртути, хрома, урана, золота, свинца, платины, бария, мышьяка, висмута

•



### 3. Бытовые суррогаты алкоголя:

- гликоли,
- метиловый спирт,
- четыреххлористый углерод

### 4. Эндогенные:

- миоглобин,
- гемоглобин,
- легкие цепи иммуноглобулинов

### 5. При употреблении:

- грибов,
- наркотических веществ,
- пищевых продуктов в больших количествах (уксуса)
- укусе змей и насекомых

# Степени тяжести ТН

## • I - легкая –

- быстро проходящие (1-2 недели) изменения состава мочи и функции почек:
  - СКФ ↓ (до 76,6 мл/мин)
  - В анализах мочи:
- Протеинурия 0,033 г/л
- Микрогематурия
- Цилиндрурия
- Лейкоцитурия до 20 в п/зр
- Фильтрация и почечный кровоток существенно не изменены



# Степени тяжести ТН

## II - средняя

- - проявляется стойкими (до 2-3 нед) изменениями состава мочи и заметным снижением КФ (60,7 мл/мин), канальцевой реабсорбции (98%)
- Стойкая протеинурия до 0,99 г/л
- Микрогематурия
- Олигурия
- Повышение содержания креатинина, мочевины





# Степени тяжести ТН

## III - тяжелая

- характеризуется синдромом ОПН, отличается выраженными явлениями олигурии, азотемии, креатининемии, сопровождается резким снижением КФ (22,8 мл/мин), угнетением реабсорбции (88,9%)
- Показано проведение гемодиализа



## Клиника

- - боли в пояснице, олигурия или полиурия, никтурия
- В анамнезе - контакт с токсическими в-ми
- Развивается:
  - - ренальная ОПН,
  - - острый токсический ИН,
  - - острый нефритический синдром с гематурией, с протеинурией до 3,5г/сут
  - - Изолированный мочевоы синдром



## Диагностика

- ОАК (минимум двухкратно)
- ОАМ (минимум однократно)
- Анализ мочи по Нечипоренко
- Биохимическое исследование крови: креатинин, общий белок, прямой и непрямой билирубин, АСТ, АЛТ, глюкоза, электролиты
- Время свертываемости крови, время кровотечения
- Пробы на наличие алкоголя в крови
- Определение СКФ по формуле Кокрофта-Голта



# **Инструментальные исследования:**

- **ЭКГ**
- **ЭХОКГ**
- **Обзорная рентгенография ОГК**
- **УЗИ почек, мочевого пузыря и предстательной железы**
- **УЗИ органов брюшной полости**
- **Консультации специалистов по показаниям: токсиколог, нефролог, реаниматолог**

# Лечение

- Характеристика лечебных мероприятий:
- 1. Метаболическая стимуляция естественных процессов организма
- А) Стимуляция выделения:
- - очищение ЖКТ (рвотные, слабительные средства, фармакологическая стимуляция перистальтики кишечника)
- - Форсированный диурез (водно-электролитная нагрузка, осмотический диурез, салуретический диурез)
- -Лечебная гипервентиляция легких



# Лечение

- Б) Стимуляция биотрансформации
- - регуляция ферментативной функции гепатоцитов
- - ферментная индукция (фенобарбитал)
- - ферментативная ингибиция (левомицетин, циметидин)
- - лечебная гипер- и гипотермия (пирогенал)
- - гипербарическая оксигенация



# Лечение

- В) Стимуляция активности иммунной системы крови
- -ультрафиолетовая физиогемотерапия
- Фармакологическая коррекция (Т-активин)
- 2. Антидотная терапия



# Лечение

- 3. Искусственная физико-химическая детоксикация
- -гемодез, гемоферез, плазмоферез, перфузия лимфатической системы
- -экстракорпоральные: гемодиализ, ультрафильтрация, гемофильтрация
- -интракорпоральные: перитонеальный диализ, кишечный диализ, энтеросорбция
- -сорбционная терапия - гемо-(плазмосорбция, аппликационная сорбция, биосорбция (селезенка), аллогенные клетки печени



# Лекарственная нефропатия

- Структурные и функциональные нарушения почек, возникающие по причине воздействия лекарственного вещества



Поражение почек при лекарственной  
терапии возможно по типу:

- Острого ИН
- ОГН
- Хронического ИН
- Амилоидоза
- Нефросклероза (гломерулосклероза, интерстициального фиброза)




# Лекарства, вызывающие ОТИН

- 1. Антибактериальные:
- Пенициллины, гентамицин, рифампицин, тетрациклин, фторхинолоны, цефалоспорины, сульфаниламиды
- 2. НПВП:
- Диклофенак, индометацин, ибупрофен, вольтарен, пироксикам, аспирин
- 3. Диуретики:
- Фуросемид, хлорталидин, гипотиазид

(2)

- 4. Анальгетики:
- Анальгин, парацетамол, фенацитин
- 5. Др. лекарственные средства:
- Циметидин, аллопуринол, каптоприл, азатиоприн, циклоспорин, Д-пеницилламин, барбитураты
- 6. Применение сывороток и вакцин (АКДС, АДС, АДС-М, противокоревая, противостолбнячная, антистафилококковая сыворотки, гоновакцина и др.) – сывороточная или поствакцинальная нефропатия - составляет 23,4%



Нередко больные используют парамедицинские средства, сопровождающиеся развитием нефропатии:

- чай для похудения,
- препараты ртути,
- биодобавки с высоким содержанием солей тяжелых металлов,
- мочи человека и животных (уринотерапия и ксеноуринотерапия),
- настойки на ядовитых травах и насекомых



# Клиника

- Начало через 2-40 дней после воздействия этиологического фактора
- Жажда, лихорадка, полиурия, никтурия
- Сыпь
- Боли в пояснице
- Повторное повышение температуры тела
- АД нормальное
- ОАК: повышение СОЭ, анемия, эозинофилия
- ОАМ: гипостенурия

- Анальгетическая нефропатия может развиваться при приеме препарата более 3 г/сут
- Золотая нефропатия при лечении РА препаратами золота с развитием мембранозного ГН с минимальными изменениями или пролиферативного варианта, либо канальцевые дисфункции, васкулиты с поражением почечных сосудов
- Возможно полное выздоровление функций почек через 11 мес после отмены лечения препаратами золота

# Диагностика

- Критерии:
- Связь заболевания с приемом ЛП
- Повторная волна лихорадки
- Кожные высыпания
- Суставной синдром
- ОПН без повышения АД и гиперкалиемии
- ОАК: анемия, эозинофилия, ↑ СОЭ,
- ОАМ: гипостенурия, щелочная реакция мочи, тубулярная протеинурия, глюкозурия, лейкоцитурия



# Лечение

- - отмена ЛП, вызвавшего нефропатию
- Применение ГКС при остром лекарственном нефрите
- Лечение ОПН, ХПН, АГ, анемии
- Антиагреганты, антикоагулянты по показаниям
- Промывание желудка
- Усиление экскреции (комплекссоны, диуретики, клизмы)
- Прямое удаление ЛП из кровотока: кровопускание, сорбция, плазмаферез
- антидоты



# Лечение

- -малобелковая диета
- Инфузия растворов
- Гемодиализ при  $K^+$  выше 7 ммоль/л, появлении симптомов уремии (тошнота, рвота, заторможенность, ацидоз, гипергидратация,)
- Гемосорбция
- Перитонеальный диализ

## НПВС

Нефротоксическим действием обладают абсолютно все НПВС (включая и селективные ингибиторы ЦОГ -2 типа)

- П/г - снижение синтеза ПГ (вазодилатирующий эффект) в ткани почек, повышение тонуса афферентной артериолы почечного клубочка и, уменьшение кровотока в клубочке, снижение образования мочи
- При длительном приеме НПВС развивается анальгетическая нефропатия – ведущая причина терминальной ХПН



# **Радиоконтрастные препараты** приводят к развитию ОПП

Даже у пациентов без ХБП (т.е. у всех больных) необходима адекватная гидратация – пероральная или внутривенная, в зависимости от оценки риска развития контраст-индуцированной нефропатии

# Радиоконтрастные препараты

- Для пациентов с СКФ менее 60 мл/мин/м<sup>2</sup> необходимо:
- Тщательно взвесить риски и преимущества исследования
- Избегать применения высокоосмолярных препаратов
- Использовать минимально возможные дозы препарата
- При возможности отменить потенциально нефротоксичные препараты перед и после исследования
- Обеспечить адекватную гидратацию до, во время и после исследования
- Рассчитать СКФ через 48-96 часов после введения радиоконтрастного препарата

# Антибиотики

- **Целый ряд антибиотиков обладают потенциально нефротоксическим эффектом**  
**Это относится к**  
**аминогликозидам,**  
**амфотерицину В и**  
**сульфаниламидам**

# Антибиотики

Рекомендации KDIGO по ХБП резко ограничивают использование амфотерицина В у больных с СКФ < 60 мл/мин

- - Частое развитие нефротоксического и ототоксического эффектов при применении аминогликозидов делают их препаратами запаса
- - В отношении сульфаниламидов и достаточно популярного сочетания триметоприм/сульфаметаксазол (ко-тримоксазол, бисептол) – оно утратило свою значимость в терапии инфекций – как вследствие частых нефротоксических реакций, так и побочных действий со стороны других органов, а также достаточно высокого процента резистентности *E.coli* к ко-тримоксазолу

## Ингибиторы РААС

- ИАПФ и БРА являются препаратами, направленными на замедление прогрессирования почечной дисфункции, уменьшение снижения скорости КФ и выраженности протеинурии
- В то же время эти классы лекарств за счет воздействия на внутрпочечную гемодинамику могут приводить к развитию ОПП



# Ингибиторы РААС

- Абсолютные противопоказания к назначению ингибиторов РААС:
- – двустороннем стенозе почечной артерии (либо стенозе артерии единственной почки),
- беременности,
- нескоррегированной гиперкалиемии,
- С осторожностью ингибиторы РААС должны назначаться при:
- атеросклерозе,
- при СД 2 типа,
- у пожилых лиц,
- при дегидратации,
- на фоне приема НПВС

## Ингибиторы РААС

- Обязательно перед началом приема ИАПФ или БРА, а также через 7-10 дней после начала их приема измерять содержание креатинина крови с расчетом СКФ, определять содержание калия плазмы.
- Если рост уровня креатинина или снижение СКФ составляет 30% и более от исходного уровня, то эти классы препаратов отменяются.
- Лечение необходимо начинать с малых доз, и после каждого увеличения дозы ИАПФ или БРА следует измерять креатинин и рассчитывать СКФ, определять калий плазмы для исключения развития поражения почек.
- Как при первом назначении, так и при длительном приеме ИАПФ или БРА следует избегать гиповолемии (либо проводить коррекцию при подозрении на нее)

## Препараты без нефротоксического эффекта

Ряд препаратов не оказывает нефротоксического эффекта, однако полностью или в значительной степени элиминируются почками (дигоксин и метформин)

- Для таких препаратов риск передозировки и связанных с ней побочных реакций существенно увеличивается при развитии ОПП
- Поэтому рекомендации КДИГО по ХБП советуют при развитии серьезных интеркуррентных заболеваний, которые повышают риск развития ОПП, либо при необходимости назначения потенциально нефротоксических препаратов, временно отменить дигоксин, метформин и другие препараты с преимущественно почечной элиминацией