

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК

Учебное пособие

Уфа

2016

УДК 616.61:615.065(075.9)

ББК 54.14 + 53.527

Л 43

Рецензенты:

Заведующий кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России д.м.н., профессор И.Л. Давыдкин

Профессор кафедры терапии ФДПО, д.м.н., декан факультета дополнительного профессионального образования ГБОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава России А.С.Сарсенбаева

Л 43 Лекарственные поражения почек: уч. пособие / Д.Х.Калимуллина [и др.]; под общ. ред. А.Б. Бакирова – Уфа: Вагант, 2016. – 71с.

Составители:

Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У., Бакиров Б.А., Латыпова Г.А., Мингазетдинова Л.Н., Ахметзянова Э.Х., Фазлыев М.М., Лехмус Т.Ю., Гимаева З.Ф., Гайнитдинова В.В., Ахметзянов А.М., Айсулов Б.М., Гермаш Е.И., Рахматуллина Л.М., Талхина Э.К., Алонова С.В, Кильметова Р.Р., Мусина А.И., Чанышева А.Р.

Учебное пособие подготовлено в соответствии с Федеральным законом от 29.12.2012 №273-ФЗ «Об образовании в Российской Федерации», с Федеральным государственным образовательным стандартом высшего образования по специальности 31.08.37 Клиническая фармакология, с учебными планами и основной профессиональной образовательной программой высшего образования - программой подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.37 Клиническая фармакология.

В учебном пособии на основе доказательной медицины представлены основные заболевания почек, вызываемые лекарственными средствами, их диагностические признаки и методы коррекции.

Пособие иллюстрировано схемами, рисунками, таблицами, облегчающими усвоение учебного материала, оснащено тестовыми заданиями и ситуационными задачами с эталонами ответов.

Учебное пособие предназначено для ординаторов, обучающихся по специальности «Клиническая фармакология».

Рекомендовано в печать Координационным научно-методическим советом ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России.

УДК 616.61:615.065(075.9)

ББК 54.14 + 53.527

© Бакиров А.Б., Калимуллина Д.Х., Аллабердина Д.У. и др., 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Патогенетические механизмы поражения почек лекарственными средствами	6
Виды лекарственного поражения почек, диагностика, лечение, профилактика	21
Острый тубулоинтерстициальный нефрит	21
Острая анальгетическая нефропатия	24
Циклоспориновая нефропатия	29
Нефропатия на фоне антибиотикотерапии	30
Осмотическая нефропатия	43
Калиопривная нефропатия	44
Нефропатия на фоне рентгеноконтрастных препаратов	48
Хронический тубулоинтерстициальный нефрит	50
Хроническая анальгетическая нефропатия	51
Нефропатия на фоне фитотерапии	61
Нефропатия на фоне лечения иммунодепрессантами	62
Нефропатия на фоне лечения кортикостероидами	62
Нефропатия на фоне лечения антикоагулянтами	63
Прогноз	63
Тестовые задания и ситуационные задачи	65
Эталоны ответов к тестовым заданиям и ситуационным задачам	72
Рекомендуемая литература	75

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы лекарственное поражение почек (ЛПП) развивается чаще, достигая 50%. Под термином «лекарственная болезнь» понимают неспецифические синдромы, имеющие сходную клиническую картину с системными заболеваниями и развивающиеся при назначении лекарственных средств (ЛС), в формировании которых участвуют иммунопатологические реакции.

Риск развития нежелательных эффектов существенно выше у определенных групп риска (дети, пожилые лица, больные с хронической почечной недостаточностью, больные с хронической печеночной недостаточностью, больные отделений интенсивной терапии, особенно с нарушениями сознания, больные с нарушениями психики, больные с непереносимостью ЛС и/или клинически значимыми нежелательными эффектами в анамнезе, лица, злоупотребляющие алкоголем, наркотиками). Помимо возраста, на вероятность появления нежелательных эффектов влияет недостаточность органов, участвующих в метаболизме и экскреции ЛС (прежде всего, почечной и печеночной). Имеют значение доза и длительность приема ЛС, тем более что некоторые из них способны накапливаться в организме.

Распространение ЛПП среди населения земного шара изучено недостаточно. В США среди всех случаев острого почечного повреждения лекарственно индуцированные составляют 18–27 %.

Лекарственная болезнь может развиваться под действием любого препарата и несколько чаще бывает у женщин. Большинство ЛС, вызывающих лекарственную болезнь, больные принимают самостоятельно, без назначения врача. Четкой зависимости между проявлениями лекарственной болезни и дозой препарата не установлено, однако известно, что вероятность ее развития существенно увеличивается при одновременном (нередко необоснованном) применении нескольких препаратов.

Литературы, освещающей тактику ведения пациентов и комплекс лечебных мероприятий при лекарственных поражениях почек, для более полного изучения данного вопроса обучающимися в ординатуре, недостаточно.

В данном учебном пособии отражены современные данные по видам и патогенетическим механизмам лекарственного поражения почек, рассмотрены наиболее распространенные варианты нефропатий, возникающих в результате применения различных лекарственных препаратов.

Представленное издание подготовлено в соответствии с основной профессиональной образовательной программой высшего образования - программой подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности 31.08.37 Клиническая фармакология. Учебное пособие направлено на совершенствование следующих профессиональных компетенций: готовности к проведению профилактических медицинских осмотров, диспансеризации и осуществлению диспансерного наблюдения за здоровыми и хроническими больными (ПК-2); готовности к определению у пациентов патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (ПК-5); готовности к обеспечению рационального выбора комплексной медикаментозной терапии пациентов, нуждающихся в оказании медицинской помощи (ПК-6). Усвоению материала будет способствовать предложенный комплекс тестовых заданий и ситуационных задач.

Патогенетические механизмы поражения почек лекарственными средствами

Любой лекарственный препарат может обладать потенциальной нефротоксичностью. Лекарственные препараты способны вызвать поражение почек при длительном и неконтролируемом применении.

Почки играют важную и ответственную роль в метаболизме лекарств в организме. Значительная часть ЛС выводится через почки при неодинаковом в отдельных случаях концентрационном индексе (отношение между концентрацией данного вещества в плазме крови и в моче). Нередко эти лекарства достигают более высоких концентраций в моче и почечных структурах, чем в плазме крови.

Большая часть лекарств выводится посредством клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, экскреции и реабсорбции и при участии сложных трансферных ферментных систем. Основным путем выведения отдельных лекарственных средств через почки в различных случаях различен. Например, большинство антибиотиков выводится посредством клубочковой фильтрации, в то время как сульфаниламидные препараты выделяются почти полностью через канальцы и пр.

Почки обладают наиболее интенсивным кровоснабжением. Составляя всего около 1/250 веса организма, они получают свыше 125% минутного объема крови. Поступающая в почки кровь распределяется главным образом в функциональных структурах и сравнительно меньше идет на удовлетворение трофических потребностей. Обильное кровоснабжение нефронов в единицу времени обуславливает возможность продолжительного и полного контакта между кровью и этими структурами, что имеет большое значение для правильного течения основных физиологических процессов в нефроне. С другой стороны, однако, эта возможность интимного контакта создает условия для поражения почки токсическими веществами, в том числе и медикаментами, даже в сравнительно низких концентрациях.

Поражению почек ЛС способствует снабжение этих органов лимфой. Почечная лимфа представляет собой смесь из плазмы и первичной мочи; при закупорке мочеточника в лимфатические пространства проникает и окончательная моча из лоханок. Концентрация ряда ЛС в лимфе, в частности антибиотиков и некоторых химиотерапевтических лекарств, во многих случаях превышает их концентрацию в плазме крови и моче. Высокие концентрации ряда медикаментов в интерстиции и лимфатических пространствах почки благоприятствуют наступлению вредных воздействий.

Также в почках осуществляется ряд важных процессов биотрансформации лекарственных средств. Наряду с печенью, почки принимают активное участие в окислении, восстановлении, расщеплении и связывании лекарств. В результате таких изменений во многих случаях образуются нетоксические конечные продукты, но нередко последние могут оказаться более активными, а соответственно и более токсичными по сравнению с исходными веществами. При развитии сульфаниламидной почки в канальцах и интерстиции происходит выкристаллизовывание ацетилированных сульфаниламидных метаболитов.

Важную роль играют почки и в поддержании водно-электролитного гомеостаза в организме, что отражается на активности и судьбе лекарственных средств. Для правильного выведения из организма лекарств и их метаболитов большое значение имеют величины диуреза, удельного веса и рН мочи. В ряде случаев при нарушении этих параметров в почках может иметь место значительное повышение концентрации или накопление ЛС в опасных количествах и формах.

Интенсивное кровоснабжение, а также важное и ответственное участие почек в биотрансформации ЛС создают условия для широкого и продолжительного контакта ЛС с почечными структурами. В ряде случаев (повышенная концентрация, измененный химический состав и физические свойства лекарственных средств и их метаболитов) это приводит к

разнообразным и различным по степени поражениям почечных структур и возникновению патологических состояний, в некоторых случаях заметно отличающихся от таковых при «спонтанной» патологии этих органов.

Поражениям почек ЛС благоприятствуют и некоторые особенности структурного и функционального устройства нефрона. В цитологическом аспекте физиологическую активность можно измерить и оценить посредством митозного показателя (МП) - путем определения числа и характера клеточных митозов - и радиоактивного индекса (РИ) - путем применения меченных изотопов. Клетки нефрона обладают весьма высокой физиологической и регенеративной восстановительной способностью, в особенности в некоторых из фаз своей деятельности. В этой способности существуют различия между эпителиальными и эндотелиальными клетками базальной мембраны стенок клубочковых капилляров и клетками стенки канальцев. РИ эпителия канальцевой стенки составляет 0,60%, а эндотелия базальной мембраны - 4,00%. Высокая биологическая активность клеточных элементов почки обуславливает их довольно значительную ранимость, в том числе и лекарственными средствами.

Продолжается изучение патогенетических механизмов поражения почек ЛС, которые различны и зависят от предшествовавшего состояния почки, от природы, дозы и способа применения ЛС, от реактивности организма и т. д. Вероятно, наиболее простыми патогенетически являются непосредственные поражения почечных структур - в результате токсичности самого лечебного средства и некоторых его метаболитов. В некоторых случаях значение имеют отложения лекарств и продуктов их метаболизма в структурах нефрона, наиболее часто в мезангии и базальной мембране, в канальцах и интерстиции, вокруг сосудов и т. д. Отложения в лоханке могут привести к медикаментозному литиогенезу. В настоящее время таким типом патогенеза объясняют сравнительно немногие

лекарственные нефропатии, например, некоторые формы «сульфаниламидной» почки.

Случаи поражения почек ЛС считают в большинстве выражением нарушенного иммунного ответа. Сравнительно небольшое число ЛС является полными антигенами - некоторые вакцины, лечебные сыворотки и пр.; большинство - неполные антигены, соответственно гаптены, получающие антигенные свойства связавшись с определенными белковыми структурами. Нередко антигенными свойствами обладают не лечебные средства, а продукты их биотрансформации в организме. Для характера и силы иммунной реакции наряду со специфическим гаптенем значение имеет и белковый носитель. В связи со своеобразной структурой почки лекарственные поражения иммунного типа локализованы почти исключительно в клубочках, II-гистотоксического и III-гистолитического типа. Реакции I типа наблюдаются сравнительно редко, например, в некоторых случаях сывороточной болезни, сульфаниламидных ангиитов и др.

В последнее время накопился ряд экспериментальных и клинических наблюдений, указывающих на то, что многие лекарственные нефропатии обладают аутоиммунным характером. В этих случаях предполагают, что ЛС вызывают денатурацию структур нефрона, главным образом базальной мембраны, причем полученные продукты действуют в качестве аутоантител и приводят к реакциям IV-замедленного типа.

Концепция об иммунной природе ряда лекарственных поражений почек заметно изменила представление об их морфогенезе. Установлено, что иммунные медикаментозные гломерулиты обусловлены специфическими отложениями в структурах клубочков - главным образом в базальной мембране и мезангии. Эти отложения состоят из комплекса сочетанного антигена-антитела, сывороточного компонента; фибриноген обычно отсутствует, в отличие от спонтанных иммунных гломерулопатий.

Отложившиеся комплексы оказывают цито- и гистолитический эффект и приводят к нарушению структуры и функций клубочка.

Клетки стенок почечных канальцев, в частности клетки проксимального извитого мочевого канальца, некоторые части петли Генле и дистального извитого мочевого канальца чрезвычайно богаты энзимными системами — до 40% цитоплазматического содержимого. Такое скопление энзимов связано со специфической биологической активностью этих структур и обуславливает основные функции этой части нефрона. Ряд современных ЛС — антибиотики, химиопрепараты, цитостатики - являются активными ингибиторами важных энзимных систем и могут привести к тяжелым и необратимым расстройствам их функций. Считают, что такой энзимопатический характер могут иметь некоторые медикаментозные поражения, в частности поражения канальцево-интерстициальных структур почки.

Почки в связи с обильной васкуляризацией подвержены вредным воздействиям тех ЛС, которые поражают сосуды: сульфаниламидов, мочегонных средств, гидралазиновых производных, цитостатиков, кортикостероидов и др.

Патогенетический механизм в каждом отдельном случае лекарственной нефропатии различный. Даже одно и то же лекарство может в отдельных случаях иметь неодинаковый механизм действия; нередко это совместное или поочередное действие нескольких патогенетических механизмов. Большое значение для возникновения, характера и течения лекарственных поражений почек имеет исходное состояние органа. Уже подвергшиеся до того поражению почечные структуры гораздо чувствительнее, при прочих равных условиях, к вредным воздействиям лекарств. При почечной недостаточности процессы биотрансформации ЛС осуществляются неудовлетворительно, что не исключает возможности образования ненормальных, более токсичных метаболитов. С другой стороны, блокированное выведение ЛС в этих случаях приводит к

повышению концентрации, достигающей токсической, даже при обычной дозировке.

Лекарственные поражения почек наблюдаются сравнительно чаще и протекают тяжелее у детей и у пожилых: у первых по причине еще неполного развития органа, а у вторых - в связи с нарушением слаженности основных функций почки - клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции и экскреции, кровотока. Часто лекарственные нефропатии развиваются у людей с аномалиями почек, в частности при рудиментарной почке, при нарушениях оттока мочи, кровообращения и пр.

Частоту лекарственных нефропатий установить трудно. Многие врачи, не распознав, приписывают их основному заболеванию. Нередко их течение клинически и лабораторно скрытое, а если их и обнаружат, то толкуют неправильно. Принято считать, что число лекарственных поражений почек в связи со своеобразным «медикаментозным взрывом» в последнее время неуклонно растет.

Патоморфологические изменения отмечают за последние годы в отношении природы вредно действующих медикаментов. В то время как два-три десятилетия тому назад поражения почек чаще всего отмечались при лечении тяжелыми металлами, в первую очередь ртутью и золотом, а позже - сульфаниламидными препаратами «старого типа», в настоящее время большинство и наиболее тяжелых лекарственных нефропатий отмечается при лечении антибиотиками, анальгетическими средствами и некоторыми цитостатиками.

По все еще не вполне выясненным причинам и механизмам в лекарственных поражениях почек большей частью отмечается подчеркнутая топографическая селективность — с преимущественным поражением клубочков или канальцево-интерстициальной системы и сосудов. В далеко зашедших стадиях или при особой агрессивности поражающего агента возможны и комбинированные, одновременные или

последовательные, поражения нескольких структур почки - до полного разрушения органа.

Клинические проявления большинства лекарственных нефропатий тождественны некоторым из спонтанных заболеваний почек. В большом числе случаев поражения почек лекарствами клинические и лабораторные симптомы со стороны этих органов являются ведущими. Однако нередко вместе с тем наблюдаются признаки вредных воздействий и на другие органы, чаще всего на кожу, органы пищеварения, сердечно сосудистую систему и пр. А кроме того не следует пренебрегать и проявлениями основного заболевания, в связи с которым проводилось лечение. Из сочетания этих трех клинических компонентов в ряде случаев лекарственной нефропатии оформляются своеобразные и неповторимые клинические и лабораторные синдромокомплексы.

Классификацию поражений почек и мочевых путей лекарственными средствами построить нелегко. Наиболее логично было бы расположить их по этиологическому признаку — в зависимости от природы вредно действующего лекарства. Однако весьма часто можно наблюдать поражение различных частей нефрона одним и тем же лекарственным средством, которое обуславливает различные клинические симптомы. С другой стороны, ввиду подчеркнутой однотипности почечных структур, вредные моменты, разные по характеру и механизму действия, могут привести к одинаковым поражениям. В связи с этим лекарственные нефропатии обычно классифицируют по их преимущественной локализации — в клубочках, в канальцево-интерстициальных структурах и пр. Весьма часто из дидактических и практических соображений приходится выделять и отдельные этиологически обусловленные клинические формы и проявления.

В 2012 г. разработаны и опубликованы первые рекомендации по диагностике и лечению острого повреждения почек (ОПП). **Диагностические критерии ОПП** включают: повышение уровня

креатинина в сыворотке крови на $> 26,5$ мкмоль/л (или 0,3 мл/дл) в течение 48 часов или в 1,5 раза в течение предшествующих 7 дней и/или снижение диуреза менее 0,5мл/кг/час за 6 час. **Стадия ОПШ** определяется на основании уровня креатинина и /или диуреза. За последние годы изучены **новые биомаркеры для диагностики ОПШ**, концентрация которых повышается при повреждении клубочков почки (альбумин), маркеры, которые не реабсорбируются при повреждении канальцевого аппарата почек (альбумин, цистин С), освобождаются из поврежденных клеток (α -глутатион S-трансфераза – GST, π -GST, коллаген IV типа), или активируются в ответ на повреждение клеток тканей (липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов – NGAL, молекула повреждения почек 1-го типа – 1 интерлейкин-18 – ИЛ-18, печеночная форма белка, связывающего жирные кислоты, – L-FABP).

Изменения в почках чаще развиваются по типу острого или хронического тубулоинтерстициального нефрита.

ЛС и химические вещества повреждают почки различным образом:

1. Прямое биохимическое (токсическое) воздействие на почки оказывают:

- Тяжелые металлы – медь, золото, железо, свинец;
- Противомикробные препараты – аминогликозиды, амфотерицин, сульфаниламиды, цефалоспорины;
- Рентгеноконтрастные вещества;
- Анальгетики, комбинации НПВС;
- Растворители – четыреххлористый углерод, этиленгликоль.

2. Непрямое биохимическое воздействие:

Цитотоксические препараты и средства, способствующие выведению мочевой кислоты, вызывают осаждение уратов в почечных канальцах;

- Кальциферол способствует кальцификации почек вследствие гиперкальциемии;
- Злоупотребление мочегонными и слабительными ЛС может вызвать повреждение почечных канальцев вследствие дефицита калия и натрия в организме;
- Антикоагулянты могут провоцировать почечные кровотечения.

3. Иммунологическое воздействие:

- Многие ЛС вызывают поражение почек различного характера – дифенин (фенитоин), препараты золота, пенициллины, сульфамиды, гидралазин, изониазид, рифампицин, новокаинамид, пеницилламин, пробенецид.
- Эти ЛС могут быть причиной артериита, гломерулонефрита, интерстициального нефрита, СКВ.

Повреждение клубочков:

- Очень большая площадь клубочковых капилляров способствует их повреждению циркулирующими иммунными комплексами. Так, при лечении пенициллином к нему могут появляться антитела, которые способствуют развитию гломерулонефрита, протеинурии и нефротического синдрома.
- Степень поражения почек отражается в показателе клиренса креатинина, определяющего скорость клубочковой фильтрации.

Повреждение канальцев:

- Клетки почечных канальцев концентрируют 180 л клубочкового фильтрата в 1,5 л мочи ежедневно;

- Пропускают большое количество растворенных веществ и токсинов экзогенного происхождения по сравнению с другими клетками организма;
- Проксимальные канальцы повреждаются высокими концентрациями веществ и ЛС (тяжелые металлы, рентгеноконтрастные вещества, анальгетики) в большей степени, чем последующие отделы канальцев. Специфические транспортные процессы способствуют концентрации кислоты (салицилаты, в том числе аспирин, цефалоспорины) и оснований (аминогликозиды). Токсические повреждения проксимальных канальцев проявляются выделением с мочой глюкозы, фосфатов, бикарбонатов и аминокислот. Концентрирование мочи способствует накоплению некоторых ЛС в мозговом веществе почек. Так, анальгетическая нефропатия развивается вследствие повреждения мозгового слоя почек за счет высокой концентрации в ткани анальгетика и частично ишемии, обусловленной ингибированием продукции локальных сосудорасширяющих простагландинов под влиянием НПВС.
- Дистальные канальцы также повреждаются за счет нефротоксичности препаратов лития.

Закупорка канальцев:

- Отложение кристаллов в просвете канальцев развивается при определенных физико-химических условиях. Так, например, метотрексат при низких значениях рН малорастворим и может осаждаться в дистальных отделах нефрона при кислой реакции мочи;
- Отложение уратов в канальцах и развитие нефропатии наблюдается при лечении больного лейкозом, если распад нуклеиновых кислот, высвободившихся при разрушении лейкозных клеток, приводит к образованию большого количества нерастворимых уратов. С целью

предупреждения данного осложнения показано предварительное назначение аллопуринола.

Другие повреждения почек, обусловленные применением ЛС:

- Васкулиты (сульфаниламиды, аллопуринол, изониазид);
- Аллергический интерстициальный нефрит (пенициллины, сульфаниламиды, тиазиды, аллопуринол, дифенин);
- Системная красная волчанка (гидралазин, новокаинамид);
- Острая почечная недостаточность (аминогликозиды, цисплатин);
- Нефротический синдром (пенициламин, препараты золота, каптоприл в больших дозах);
- Хроническая почечная недостаточность (НПВС);
- Функциональные нарушения, обусловленные снижением разводящей и концентрационной функции почек (препараты лития), потерями калия с мочой («петлевые» диуретики) и нарушениями кислотно-щелочного равновесия (ацетазоламид).

Воздействие ЛС на почки:

- Могут вызвать обострение заболевания почек;
- Накапливаться в организме вследствие недостаточности экскреторной функции почек;
- Оказаться неэффективными (тиазидные диуретики при средней или тяжелой почечной недостаточности, урикозурические ЛС).

Период полувыведения из плазмы ($T_{1/2}$) некоторых препаратов, чья активность заканчивается в тот момент, когда они подвергаются метаболизму, не изменяется при повреждении почек. Многие ЛС образуют фармакологические метаболиты, которые более водорастворимы, чем исходное вещество; их элиминация зависит от функции почек и они имеют

свойство накапливаться при почечной недостаточности, например метаболиты ацебуталола, диазепама, варфарина.

- Большинство ЛС занимает промежуточное положение, частично метаболизируются, частично выводятся в неизменном виде почками.
- Дозы ЛС необходимо корректировать при снижении функции почек, учитывать и степень выведения препарата в норме, и степень повреждения функции почек.
- Клиренс креатинина – адекватный показатель степени поражения почек.

В клинической практике широко используется формула Cockcroft и Gault для определения клиренса креатинина (КК) по уровню сывороточного креатинина, возрасту, полу и весу. В последние годы используется формула для оценки функции почек – 4 – переменная MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) – модификация диеты при заболеваниях почек, более точные, чем формула Кокрофта – Голта и не требующая дополнительной стандартизации на поверхность тела, а также знания антропометрических показателей, получившие название формул MDRD. С целью унификации подходов к диагностике Хронической Болезни Почек (ХБП) НОПР рекомендует оценивать СКФ у взрослых методом СКД-EP,I как наиболее оптимальным для амбулаторной клинической практики. Для детей рекомендуется использовать формулу Шварца.

Метод расчёта	Формула
Cockcroft-Gault	$\frac{1,228 \times [140 - \text{возраст}] \times \text{вес тела (кг)} \times 0,85 \text{ (для женщин)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$
MDRD	$32788 * [\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}]^{-1,154} * \text{возраст}^{-0,203} * 0,742 \text{ (для женщин)}$

Модификация формулы Кокрофта-Голта (Федеральная программа по сахарному диабету)	$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{вес тела (кг)} \times 1,05}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$
	$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{вес тела (кг)} \times 1,23}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$
Приблизительный расчёт СКФ	$\frac{[140 - \text{возраст в годах}] \times \text{вес тела (кг)}}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}}$ Для мужчин полученное значение умножают на 1,2
Формула Шварца (для расчёта СКФ у детей)	$\frac{0,0484 \times \text{рост (см)}}{\text{креатинин плазмы (ммоль/л)}}$ Для мальчиков, старше 13 лет, вместо коэффициента 0,0484 используется 0,0616.

Использование расчетных методов оценки СКФ некорректно при следующих ситуациях:

- Нестандартные размеры тела (пациенты с ампутацией конечностей, бодибилдеры);
- Выраженное истощение и ожирение ($\text{ИМТ} \leq 15$ и $\geq 40 \text{ кг/м}^2$);
- Беременность;
- Заболевания скелетной мускулатуры (миодистрофия);
- Параплегия и квадриплегия;
- Вегетарианская диета;
- Быстрое снижение функции почек (острый и быстро прогрессирующий гломерулонефрит, острое почечное повреждение);
- Необходимость назначения токсичных препаратов, выводимых почками (например, химиотерапия) – для определения их безопасной дозы;
- При решении вопроса о начале заместительной почечной терапии (ЗПТ);
- Больные с почечным трансплантатом.

В таких обстоятельствах необходимо воспользоваться минимум стандартным измерением клиренса эндогенного креатинина (проба Реберга-Тареева) или другими методами.

$T_{1/2}$ препаратов в норме и при выраженной почечной недостаточности (час):

■ Препарат	–	в норме, час	СКФ - 5 мл/мин
■ Каптоприл	–	2	– 25
■ Амоксициллин	–	2	– 14
■ Гентамицин	–	2,5	– 5
■ Атенолол	–	6	– 100
■ Дигоксин	–	36	– 90

Данные ЛС экскретируются почками почти в неизмененном виде, удлинение периода $T_{1/2}$ требует коррекции дозы ЛС при заболеваниях почек.

Коррекция доз препаратов:

- Подбор *начальной дозы* (первичной или ударной) – не зависит от почечной недостаточности;
- Коррекция *поддерживающей дозы* – уменьшение каждой вводимой дозы или удлинение интервала между приемами доз;
- Коррекция дозы ЛС при *гипопротеинемии*, если препарат или продукты метаболизма интенсивно связываются с белками плазмы.

ЛС или метаболиты, экскретирующиеся почками:

- Назначаются в обычной дозе или несколько уменьшенной начальной дозе.

- При уменьшении клиренса креатинина – пропорционально снизить поддерживающую дозу или удлинить интервал между дозами.
- ЛС, частично элиминирующиеся почками, назначают в обычной начальной дозе с уменьшением поддерживающей дозы или удлинением интервала в зависимости от степени недостаточности функции почек и особенно метаболизма или экскреции препарата, его токсичности.

Время, необходимое для достижения стабильной концентрации препарата в крови зависит только от его $T_{1/2}$ и 97 % максимально стабильной концентрации создается через пять периодов полуэлиминации ($T_{1/2} \times 5$).

Виды лекарственного поражения почек, диагностика, лечение, профилактика

Острый тубулоинтерстициальный нефрит

К развитию лекарственной острой тубулоинтерстициальной нефропатии чаще приводят сульфаниламиды, антибиотики пенициллинового ряда, тетрациклины с просроченным сроком действия, противотуберкулезные препараты (например, рифампицин), цефалоспорины, ванкомицин. Острые формы лекарственной тубулоинтерстициальной нефропатии обусловлены реакцией гиперчувствительности замедленного типа вследствие воздействия ЛС или их метаболитов. Патоморфологический признак — отек интерстициальной ткани, часто сопровождаемый инфильтрацией коркового и мозгового вещества почек полиморфноядерными лейкоцитами. По данным иммуногистохимического исследования интерстиция депозиты иммуноглобулинов не выявляются.

Прием следующих лекарственных средств является причиной развития заболевания более, чем у 60% пациентов:

- антибактериальные препараты;
- производные пенициллина, цефалоспорины, сульфаниламиды, рифампицин, ципрофлоксацин, эритромицин, ванкомицин;
- нестероидные противовоспалительные средства (НПВС);
- диуретики (тиазиды, фуросемид, триамтерен);
- ацикловир, аллопуринол, каптоприл, клофибрат, фенофибрат, H₂-блокаторы, омепразол, интерферон альфа, производные фенотиазина, варфарин и др.

Наиболее часто острый тубулоинтерстициальный нефрит развивается в ответ на большинство применяемых лекарственных препаратов, чаще после приема антибактериальных препаратов и

постоянного приема НПВС (развивается спустя годы). Группу риска составляют лица пожилого возраста. Наиболее вероятные причины развития протеинурии, часто достигающие нефротического уровня, связаны с прямым поражением структур почек. В детском возрасте наиболее частыми причинами являются инфекции и паразитарные инвазии. Группа риска развития инфекционного тубулоинтерстициального нефрита включает ВИЧ-инфицированных, больных сахарным диабетом, пациентов, принимающих цитостатики или иммунодепрессанты. При септических состояниях в интерстиции образуются микроабсцессы и в последующем развитие острого тубулоинтерстициального нефрита.

Острые лекарственные поражения почек могут быть функциональными (преходящими, обратимыми) и органическими (с развитием структурных изменений). К острой функциональной почечной недостаточности ведут:

- Острые нарушения системной гемодинамики (гиповолемия, снижение АД при лечении диуретиками, гипотензивными препаратами), приводящие к снижению почечного кровотока, клубочковой фильтрации – развитию преренальной ОПН;
- Острые нарушения локальной гемодинамики на уровне почечных клубочков и/или выносящих артериол (при применении НПВС, ингибиторов АПФ, циклоспорина А) с развитием обратимой ОПН.

Диагностика острого тубулоинтерстициального нефрита

Характерна аллергическая **триада** на фоне олиго- и анурии: **лихорадка; макулопапулезная сыпь; артралгия**. Кроме того являются характерными:

- четкая временная связь с приемом ЛС;
- умеренный мочевой синдром с протеинурией, выраженной гематурией (иногда макрогематурией), умеренной лейкоцитурией (в некоторых случаях - с эозинофилиурией);

- неолигурическая ОПН разной степени выраженности, без сопутствующей гиперкалиемии и АГ;
- нарушение канальцевых функций различной степени выраженности - от снижения концентрационной функции до развития полного синдрома де Тони-Дебре-Фанкони;
- анемия, увеличение СОЭ, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия, повышенная концентрация IgE в крови;
- **лабораторно:** протеинурия 1-2 г/сут, если протеинурия нефротического уровня, то чаще связана с приемом НПВС. Также характерны гиперкреатининемия, гиперкалиемия, увеличение концентрации С-реактивного белка и СОЭ.
- **УЗИ:** размеры почек нормальные или увеличены, гиперэхогенность коркового вещества почек.
- **КТ** почек малоинформативна.

Клиническая симптоматика острого тубулоинтерстициального нефрита, индуцированного ЛС, зависит от препарата, вызвавшего поражение почек.

Лечение острого тубулоинтерстициального нефрита

- Воздействие на причину - отмена лекарственного препарата или лечение инфекции.
- **Глюкокортикостероиды** - показаны только при сохраняющейся почечной недостаточности более 7 дней после отмены препарата. Назначаются короткие курсы преднизолона в высоких дозах.
- Профилактика - назначать препараты лицам пожилого возраста с осторожностью, длительный прием и особенно в больших дозах нежелателен.

Острая анальгетическая нефропатия

Острые поражения почек, возникающие при лечении **НПВС и ненаркотическими анальгетиками (анальгин, фенацетин, парацетамол)** связаны с влиянием на почечную гемодинамику – с блокадой локальных почечных простагландинов, снижением функции почек и развитием ОПН (рис. 1). К таким состояниям относятся заболевания печени (цирроз, алкоголизм), заболевания почек, гиповолемия, в том числе вызванная лечением **диуретическими препаратами**, сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, состояние после оперативных вмешательств, а так же пожилой возраст больных. НПВС вызывают поражения почек у 5% больных, причем при наличии факторов риска нефротоксический эффект отмечается в 20% случаев.

Анальгетическая нефропатия часто встречается в Швейцарии, Скандинавских странах, Австралии и Новой Зеландии, Франции и др. и сравнительно реже в США и Канаде.

Нефротоксический эффект салициловых производных, в первую очередь аспирина, выявлен сравнительно недавно. В литературе пока что имеются лишь единичные сообщения о доказанной аспириновой нефропатии, что по сравнению с колоссальным применением этого медикамента — ежегодно свыше 3 млн. кг в Англии, свыше 20 млн. кг в США и пр. - совсем незначительное количество.

Весьма часто в состав ряда болеутоляющих комбинаций входит кофеин. Сам по себе этот медикамент болеутоляющим действием не обладает, потенцирует эйфорический эффект других компонентов. Тяжелые поражения почек вследствие применения кофеина уже давно наблюдались у подопытных животных, а в последнее время они отмечены и у людей. Установлено достоверное повышение числа слущенных канальцевых клеток в моче после применения чистого кофеина.

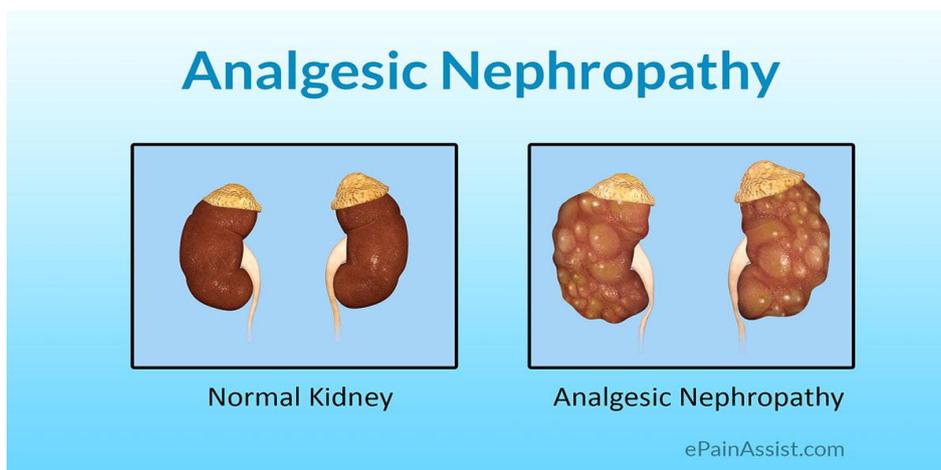


Рис. 1. Здоровая почка и почка при аналгетической нефропатии

Точный патогенетический механизм поражений почек при аналгетических нефропатиях все еще не выяснен. По-видимому, он неодинаков при применении различных медикаментов. В отношении салицилатов, амидопирина и кофеина принято считать, что они обладают непосредственным поражающим эффектом, действуя в частности на клетки проксимальных извитых мочевых канальцев; в результате получают дегенеративные изменения, в том числе и некроз, с последующим массовым слущиванием клеток.

Создание экспериментальной модели аналгетической нефропатии еще недавно считали невозможным. Полученные на опытных животных — собаках, кроликах, крысах и пр. - модели заметно отличались от заболеваний, наблюдающихся у людей. Анализ более старых методов получения экспериментальных моделей показал, что причиной неудач являются неподходящие методы работы: почти во всех случаях применяли необычайно большие дозы испытываемых препаратов и в течение коротких сроков. По сути дела, получались модели острой интоксикации. Коррекция методов постановки опытов и приближение их по мере возможности - по срокам и дозам - к условиям патологии человека привели к созданию множественных моделей аналгетической нефропатии у подопытных животных, тождественных заболеваниям у человека. Почти

во всех этих случаях поражения почек были локализованы в мозговом слое почки и более чем в 80% случаев были типа хронического папиллярного некроза. В корковом слое почки поражения наблюдались чрезвычайно редко.

Изучая концентрации применявшихся нефротоксических медикаментов в различных структурах почки, обнаружено наиболее значительные скопления парацетамола и других метаболитов фенаcetина в сосочках, в то время как салицилаты отлагались равномерно во всем мозговом слое. При предварительном обезвоживании животных накопление парацетамола и др. в сосочках увеличивается в 8 - 10 раз; форсированное введение жидкостей уменьшает его скопление. Избирательное накопление парацетамола в области сосочков обусловлено его биохимической близостью с мочевиной, а в связи с этим - идентичными механизмами транспорта и выведения.

Мнения авторов о значении инфекции при возникновении анальгетической нефропатии расходятся. В то время одни ученые утверждают, что инфекция играет ведущую роль, другие говорят лишь о сопутствующей или, в крайнем случае, о каптированной предшествующей инфекции. У большинства больных в начальных стадиях проявлений инфекции не обнаруживают; она развивается несколько позже.

В последнее время подробно изучался на опытных животных и у людей морфогенез почечных поражений при анальгетической нефропатии. Подтвердилось предположение, что патологический процесс локализуется первично в мозговом слое почки; в начальных стадиях корковый слой остается непораженным. Наиболее ранним морфологическим выражением анальгетической нефропатии как у подопытных животных, так и у людей является некроз отдельных сосочков: они сморщиваются и резко отграничиваются от окружающих тканей. Точные причины и механизмы возникновения раннего папиллярного некроза при злоупотреблении анальгетическими средствами еще не выяснены. Одним из предположений

является скопление в этих структурах более значительных количеств токсических метаболитов. Другое предположение склонно принять не токсический, а ишемический генезис папиллярных поражений. Ведущую роль в таких случаях играют изменения *vasa rectae*. Уже очень рано эти сосуды сужаются, их стенки утолщаются, во многих из них развиваются тромботические процессы до полной закупорки. Снабжаемые ими кровью сосочки подвергаются некрозу и сморщиваются. Почечные канальцы, оканчивающиеся в некротических сосочках, расширяются, развивается различный по степени тубулогидроз с рефлюксом до капсулы Шумлянско-Боумэна. В результате повышения гидростатического давления эпителий атрофируется, развивается перитубулярный отек, инфильтрация, а позже и фиброз. Вследствие рефлюкса клубочки атрофируются и подвергаются гиалинозу. Развивается секторный склероз коркового слоя почки, соответствующего нефронам, оканчивающимся в области пораженных сосочков.

Патоморфологическая картина анальгетической нефропатии особенно хорошо изучена как у опытных животных, так и у людей. Особенно важно обеспечить возможность сравнительно раннего изучения этой картины и в динамике путем серийных почечных биопсий. Наиболее ранние морфологические изменения обнаруживают в наружном слое мозговой части почки и в сосочках. Корковый слой долго остается неизменным, или же изменения наступают лишь на определенных участках. Почечные канальцы неравномерно расширены, клетки сплющены и слущены, местами, в частности в петле Генле, часто наблюдаются пятнистые некротические изменения. Многие из канальцев наполнены своеобразной гранулированной материей. Наряду с нефронами с атрофированными канальцами нередко в начальных стадиях заболевания можно обнаружить и множество гипертрофированных нефронов. Последние выделяются в виде своеобразных бледных узелков на фоне пигментированной поверхности почки. Очень рано обнаруживают

изменения и в интерстиции почки, они особенно четко выражены около пораженных нефронов. В начальной стадии интерстициальная ткань отечна, разрыхлена, обильно инфильтрирована, а позже сморщивается и придавливает каналцы. В ранних стадиях анальгетической нефропатии клубочки остаются почти без изменений. Однако позже, по всей вероятности, они вовлекаются в патологический процесс и подвергаются гиалинозу.

Макроскопически - при вскрытии или оперативном вмешательстве в поздних стадиях анальгетической нефропатии размеры и вес почек уменьшены - в среднем 50-70 г; они тверды, с неровной пестрой поверхностью; нередко наблюдаются мелкие кистозные образования. На разрезе производят впечатление пятнистые изменения, причем темные атрофические участки перемежаются с нормальной с виду тканью. Почти всегда при анальгетической нефропатии наблюдаются и изменения почечных сосочков, выраженные в той или иной степени. В легких и свежих случаях обнаруживают поверхностный некроз, а в тяжелых отрываются верхушки сосочков, которые могут свободно плавать в чашечках. Сравнительно редко, главным образом при дополнительной активной инфекции, можно наблюдать и острый папиллярный некроз. Нередко в далеко зашедших случаях можно обнаружить и обызвествления в области некротических сосочков.

Кровеносные сосуды почки обычно остаются незатронутыми при анальгетической нефропатии даже в далеко зашедших случаях. Весьма часто обнаруживают отложения липофусцина, придающие характерный вид поверхности среза почки. Сравнительно реже наблюдаются и отложения гемосидерина.

Также при анальгетической нефропатии обнаруживаются и признаки активной или перенесенной инфекции (гонорея и др.) - деформации почечной лоханки, лейкоцитарные инфильтраты, бактериальные цилиндры и др. Наряду с почками, при анальгетических нефропатиях часто

наблюдаются более или менее выраженные изменения и в других органах - язвы желудка и язвы двенадцатиперстной кишки, перивисцерит и пр. Также более чем у 20% умерших от анальгетической нефропатии обнаруживаются изменения в печени и увеличение селезенки. В печени находят массивные отложения темного пигмента, по всей вероятности, липофусцина, что придает своеобразную темно-коричневую окраску этому органу. Подобные отложения, в том числе и чистого фенаcetина, наблюдали при хроническом применении фенаcetина и у подопытных животных.

Настоящее начало анальгетической нефропатии установить трудно. В большинстве случаев это «вторая болезнь» и ее начальные симптомы вряд ли можно достаточно четко уловить на клиническом фоне патологических состояний, приведших к злоупотреблению анальгетическими средствами. Наиболее частой причиной этого злоупотребления является головная боль различного происхождения и характера - более, чем у 80% больных; отмечаются также боли в суставах, ревматизм, разные фиброзы, дисменорея и пр. До 60% болеющих анальгетической нефропатией - люди с лабильной психикой: депримированные, страдающие навязчивыми идеями, перенесшие тяжелые потрясения в жизни, чаще всего развод и пр. Во многих случаях наряду с болеутоляющими средствами они злоупотребляют и спиртными напитками, наркотиками, в особенности LSD.

Циклоспориновая нефропатия

При лечении **циклоспорином А** возможно развитие преренальной быстрообратимой ОПН за счет почечной вазоконстрикции с гипоперфузией клубочков. Острую нефротоксичность циклоспоринона А усиливают аминогликозидные антибиотики, рентгеноконтрастные средства, НПВС, фуросемид, каптоприл, бисептол.

Профилактика циклоспориновой нефропатии:

- назначение малых и средних доз препарата,
- регулярное мониторирование концентрации препарата в крови,
- применение блокаторов кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем, нормодипин, амлодипин, фелодипин, лацидипин).

Нефропатия на фоне антибиотикотерапии

Среди лекарств, приводящих к ОПН и острому канальцевому некрозу, на первом месте стоят **антибиотики** (чаще аминогликозиды). Поражение почек развивается почти у 10% больных, леченных аминогликозидами.

Различные по характеру и выраженности поражения почек наблюдались уже в ранние годы антибиотического лечения. Однако их частота и удельный вес по сравнению с другими побочными явлениями при применении этих лечебных веществ были относительно невелики. Стремительное увеличение количества антибиотиков и огромный рост их применения и злоупотребления ими в последнее время выдвинули со всей серьезностью вопрос о частоте и степени их нефротоксичности. Еще сравнительно недавно антибиотики делили на практически не нефротоксические, необязательно и безусловно нефротоксические. К не нефротоксическим антибиотикам причисляли биопенициллины и большинство их полусинтетических производных, эритромицин, хлорнитромицин, ровамицин и др.; к необязательно нефротоксическим - цефалоспорины, некоторые из антибиотиков тетрациклинового ряда, нововиоцин, ванкомицин, циклосерин, римактан, рифампицин и пр.; к безусловно нефротоксическим — стрептомицин, гентамицин, антибиотики полимиксиновой группы, амфотерицин В и пр. Исследования последних лет с применением более чувствительных методов — энзимные отклонения в моче, количество спущенных канальцевых клеток в осадке, радиоизотопные клиренсы — показали, что практически не

нефротоксических антибиотиков не существует. При применении каждого антибиотика в то или иное время можно обнаружить в различной степени выраженные признаки поражения почек. По частоте и тяжести нефротоксические проявления в результате лечения антибиотиками занимают второе место — после проявлений со стороны нервной системы.

Значительная часть антибиотиков выводится через почки в виде активной - неизменной субстанции, или в виде неактивных метаболитов. Скорость и степень этого выведения зависят не только от препарата, но и от способа его применения - быстрее всего и сравнительно в наибольших количествах антибиотики выводятся при их парентеральном применении. Выведение антибиотиков через почки происходит в среднем в 20% посредством клубочковой фильтрации и в около 80% случаев - путем секреции в канальцах.

Форма и степень выведения различных антибиотиков через почки зависят в значительной мере от функционального состояния этих органов. В раннем детском и в старческом возрастах, когда функциональный интегритет почки еще не вполне развит, соответственно находится в угнетенном состоянии, выведение снижено, а это создает условия для более высокой токсичности. Особо важным с точки зрения практики является неполное выведение и в связи с этим повышенная токсичность, в частности в отношении почек, антибиотиков при заболеваниях с выраженной почечной недостаточностью. Имея в виду избирательное выведение отдельных антибиотиков через почечные структуры, нарушения в их выведении по-разному выражены при разных почечных заболеваниях в зависимости от преимущественной локализации патологического процесса.

Патогенетические механизмы поражения почек антибиотиками еще не объяснены удовлетворительно. В некоторых случаях, несомненно, имеется непосредственное токсическое воздействие главным образом на клетки проксимального извитого мочевого канальца. Однако природа и

механизмы этого воздействия еще недостаточно выяснены. Предполагают, что антибиотики угнетают некоторые специфические энзимные системы канальцевых клеток, нарушая, таким образом, ряд основных жизненных процессов. Механизм нефротоксического действия, в частности антибиотиков группы пенициллинов и цефалоспоринов, тот же, что и при их бактерицидном действии и обусловливается нарушением избирательной проницаемости клеточных мембран.

В значительном числе случаев поражающее действие антибиотиков на почечные структуры аллергического происхождения; возможны реакции скорого и замедленного типов. Предполагают, что многие из антибиотиков, в частности пенициллиновой группы, связавшись с белковым носителем, приобретают качества гаптен. Нередко нефротоксический эффект оказывают не сами антибиотики, а некоторые продукты их распада при старении препарата или некоторые из их метаболитов.

Антибиотики пенициллиновой группы - био- и полусинтетические - принадлежат все еще к наиболее широко применяемым в мире. Еще не так давно их считали не нефротоксическими. Исследования последних лет на опытных животных и клинические опровергли эту точку зрения. Через несколько дней после назначения опытным животным - крысам, кроликам - лечебных доз пенициллина и некоторых других антибиотиков, наблюдались характерные изменения, локализованные преимущественно в клетках проксимального извитого мочевого канальца и выражающиеся тяжелыми изменениями лизосом и освобождением свойственных им кислых гидролаз с последующим некрозом клеток, лимфоидогистиоцитарной инфильтрацией и сосудистыми расстройствами. К 10, 15-му дню на месте подвергнутых некрозу клеток и участков развивались фиброзные изменения. Обнаружено у опытных животных некоторые различия в отношении локализации и природы поражений при лечении био- и полусинтетическими пенициллинами. При применении

биосинтетических препаратов наблюдали главным образом поражения базальной мембраны - утолщение, разрывы и пр. - и накопление капелек белка в канальцевых клетках, в то время как применение полусинтетических пенициллинов приводит к тяжелым дегенеративным изменениям и набуханию митохондрий.

Поражения при лечении пеницилинами большей частью аллергического характера, причем в частности при поражении почек они, по всей вероятности, III и IV типов; однако возможны и поражения I типа с тяжелыми реакциями, в первую очередь со стороны сосудов. В общем, проявления повышенной чувствительности к пеницилинам наблюдаются более чем у 2% леченных; этот процент в последнее время неуклонно повышается - до 8% в течение последних лет. Растет и число случаев со смертельным исходом при этой реакции.

Аминогликозиды выделяются почками в неизменном виде, их нефротоксичность связана с прямым клеточным тубулотоксическим действием (рис. 2,3). Нефротоксичность аминогликозидов усугубляется при их комбинации с петлевыми диуретиками, цефалоспоридами, ванкомицином, антигистаминными и рентгеноконтрастными средствами.

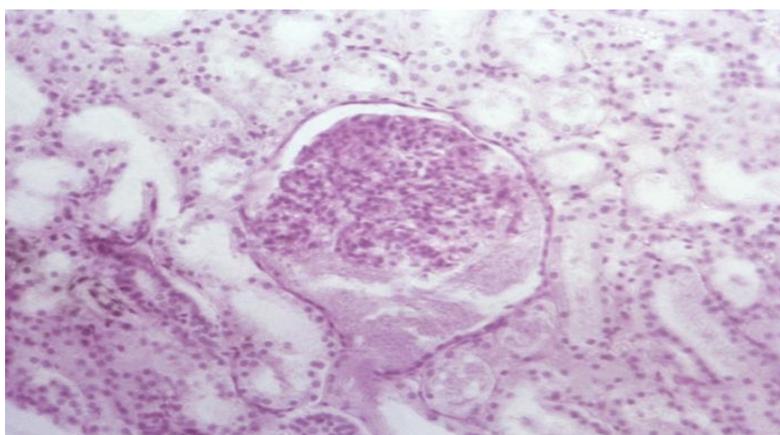


Рис.2 Микропрепараты почки при токсической нефропатии в связи с передозировкой аминогликозидов: гомогенизация цитоплазмы эпителия проксимальных канальцев (коагуляционный некроз), лейкоцитарная инфильтрация стромы; окраска гематоксилином и эозином; $\times 200$.

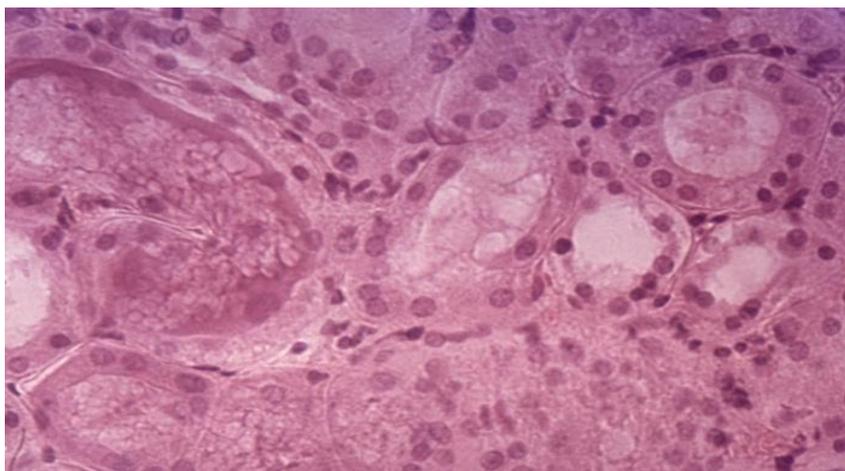


Рис. 3 Микропрепараты почки при токсической нефропатии в связи с передозировкой аминогликозидов: скопление белковой жидкости в просвете клубочка, отек цитоплазмы эпителия проксимальных канальцев, окраска ШИФ-реактивом; $\times 100$.

Пенициллины, цефалоспорины, рифампицин, сульфаниламиды часто вызывают развитие острого интерстициального нефрита, который клинически проявляется неинтенсивными люмбалгиями, полиурией, умеренно выраженной протеинурией «стерильной» лейкоцитурией. К нарушению концентрационной способности почек быстро присоединяется нарастающая азотемия без олигурии.

Острый лекарственный гломерулонефрит развивается после введения вакцин и сывороток, пенициллина, сульфаниламидов, амфетамина, героина.

Клинические поражения почек при применении био- и полусинтетических пенициллинов весьма разнолики. Описаны случаи острой почечной недостаточности - с анурией, тяжелыми водно-минеральными нарушениями и уремией главным образом у детей. При продолжительном применении пенициллиновых антибиотиков у 7-10% больных обнаруживают нарушения концентрационной способности,

незначительную протеинурию и, самое важное, эритроцитурию в достоверных величинах. Эти состояния вполне обратимы после прекращения лечения. Однако описаны, хотя и редко, больные, у которых поражения, несмотря на прекращение применения лекарства, углубляются, и оформляется хроническая почечная недостаточность; вероятнее всего в подобных случаях это бывает у людей с уже существовавшими заболеваниями почек.

Долго после введения полусинтетических пенициллинов их считали практически не нефротоксическими. Первые сведения о поражениях почек при лечении метициллином (целбенином) относятся к 1961 г.; с тех пор описано несколько десятков таких случаев. Чаще всего это олигурия с протеинурией различной степени, гематурией и цилиндрурией; признаков почечной недостаточности обычно не наблюдается. У большинства больных метициллиновой нефропатией наряду с симптомами со стороны почек обнаруживается и ряд общих проявлений аллергического характера: кожные высыпания, эозинофилия, повышение температуры, боли в суставах и пр. После прекращения лечения поражения почек и остальные проявления обычно исчезают, не оставляя последствий. В отношении остальных пенициллиназа-резистентных полусинтетических пенициллинов - оксациллин (стапенор), клоксациллин (орбенин), диклоксациллин и др. - не имеется сообщений о нефротоксичности. Имеются сообщения о парезе мочеточников после лечения ампициллином (биноталом) с последующим застоем мочи, рефлюксом и развитием инфекции.

В последнее время появились сообщения о поражении почек и при лечении антибиотиками группы цефалоспоринов, в частности - полусинтетическим цефалоридином; следует отметить, что весьма близкий ему по составу цефалотин – не нефротоксичен. Разница между обоими препаратами заключается в том, что на третьей позиции цефалотин содержит ацетоксигруппу, а цефалоридин - пиридиновую группу. По мнению ученых, именно последняя группа и обуславливает

нефротоксический эффект. У подопытных животных - кроликов, крыс, обезьян и др. - цефалоридин вызывает изменение в проксимальном извитом мочевом канальце, выражающееся в исчезновении микроворсинок, дезорганизации мембран и структур, связанных с процессами эндоцитоза. У большинства животных были обнаружены массивная протеинурия и гликозурия.

У людей, леченных цефалоридином, развиваются различные степени олигурия, протеинурия, эритроцитурия, снижение гломерулярной фильтрации и склонность к задержке азотистых веществ. При пункционной биопсии находили некроз клеток проксимального извитого мочевоего канальца.

Основным веществом в антибиотиках тетрациклиновой группы является чистый тетрациклин (ахромицин, амбрамицин, хостациклин). У остальных в основном тот же химический состав с известными дополнительными составными веществами. Из них более известными являются хлортетрациклин (биомицин, ауреомицин), окситетрациклин (террамицин, риомицин), ролитетрациклин (реверин) и, в последнее время, рондомицин, доксициклин (вibraмицин), моноцин и др. По основным фармакодинамическим показателям, механизму действия и антимикробному спектру различные тетрациклины весьма схожи, но в отношении их нефротоксичности существуют известные различия.

Принято считать, что сравнительно наиболее частые и тяжелые почечные поражения дает чистый тетрациклин и окситетрациклин, причем еще не удалось выяснить, обуславливаются ли эти поражения самим препаратом или же продуктами его распада, в первую очередь 4-эпитетрациклином, ангидротетрациклином и ангидро-4-эпитетрациклином. Большие количества этих продуктов содержатся в просроченных препаратах и в тех, которые держали в неподходящем теплом и влажном месте и при низком рН. Изучая в отдельности действие продуктов распада тетрациклина у собак, установлено, что нефротоксическим эффектом

обладает лишь ангидро-4-эпитетрациклин. Патоморфологически у подопытных животных обнаруживали тяжелый некроз проксимального извитого мочевого канальца и клинические проявления, подобные синдрому Фанкони. Эти поражения обусловлены угнетением энзимных систем в канальцевых клетках продуктами распада тетрациклина.

Нефротоксические поражения при лечении тетрациклиновыми препаратами наблюдали и у людей. Это были сравнительно легкие канальцево-интерстициальные нарушения с олигурией, полиурией, гипостенурией, незначительным осадком, главным образом эритроцитов, редко с задержкой азотистых веществ и малокровием. При пункционной биопсии в таких случаях обнаруживали различной степени дегенеративные изменения в проксимальных извитых мочевых канальцах при сравнительно пощаженных клубочках.

Имеется множество наблюдений, указывающих на то, что лечение тетрациклиновыми препаратами больных почечной недостаточностью нередко приводит к повышению величин остаточного азота, к гиперфосфатемии, метаболическому ацидозу и тяжелым желудочно-кишечным расстройствам. Эти проявления обусловлены антианаболическим эффектом тетрациклина, торможением внедрения аминокислот в белковые матрицы; их можно удалить одновременным введением анаболических гормонов.

В группе аминогликозидных антибиотиков числятся некоторые из наиболее мощных лекарственных средств против грамотрицательных микроорганизмов - стрептомицин, гентамицин и др., большинство которых нефротоксичны.

О нефротоксических проявлениях при лечении стрептомицином были сообщения уже в первые годы его применения. С тех пор накопилось много исследований в связи с поражающим эффектом этого антибиотика как у подопытных животных, так и у людей. Поражения почек обнаруживают приблизительно у 20% леченных стрептомицином.

Особенно тяжелые нефротоксические проявления наблюдаются у больных с предшествовавшими поражениями почек. Точный механизм нефротоксического действия стрептомицина еще выяснить не удалось. Предполагают, что он оказывает непосредственное действие на ряд энзимных систем в канальцевых клетках. При опытах на лабораторных животных установлено достоверное повышение величин лейцин-аминопептидазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы, а также и количества слущенных канальцевых клеток в моче - показатели нарушения канальцевой деятельности. Патоморфологически у подопытных животных были обнаружены тяжелые изменения, в том числе и множественные некрозы клеток проксимального извитого мочевого канальца, изменения в ядрах, а нередко и фрагментация базальной мембраны; подобные изменения были найдены и у людей в материалах пункционной биопсии.

Клинически стрептомициновая нефропатия выражается в олигурии, низком удельном весе мочи, незначительной протеинурии и бедном осадке, в основном эритроциты. У большинства больных вскоре после прекращения лечения эти симптомы исчезают, но описаны и случаи с прогрессирующим течением, приводящим к хронической почечной недостаточности.

Признаки раздражения почечных канальцев - гипостенурию, незначительную протеинурию, эритро- и цилиндрурию - можно обнаружить, более чем у 75% больных, леченных канамицином; однако лишь у 10% эти симптомы сравнительно более серьезны. Патоморфологически это дегенерация и некроз эпителия проксимальных извитых мочевых канальцев с сопутствующими интерстициальными инфильтратами и повреждениями сосудов.

Клинически резистомициновая нефропатия выражается в олигурии, весьма раннем понижении удельного веса мочи, в протеинурии и нередко в значительной гематурии и цилиндрурии. У большого числа больных наблюдается гиперазотемия, подавление клиренсовых проб и другие

признаки нарушения почечных функций. При прекращении лечения и принятии необходимых мер симптомы со стороны почек исчезают в течение 2-3 месяцев; однако описаны и случаи перехода в хроническую почечную недостаточность. Особенно рано и тяжело проявляется нефропатический эффект резистомицина у больных с латентными поражениями почек.

При использовании гентамицина установлены некоторые нефротоксические явления у подопытных животных. Это были различной степени дегенеративные изменения клеток проксимального извитого мочевого канальца с протеинурией, цилиндрурией и повышением величин азотистых тел. Позже подобные явления были обнаружены и у людей; они развиваются приблизительно у 2% леченных гентамицином. Большей частью эти явления быстро проходят, не оставляя последствий. Однако при предшествовавшем поражении почек можно наблюдать ухудшение и прогрессирующее развитие основного заболевания.

Из *антибиотиков группы полимиксинов* в настоящее время применяют полимиксин В (аэроспорин) и полимиксин Е (колимицин). Нефротоксичность этих антибиотиков неоднократно доказывали в опытах на животных и у людей. Они вызывают дегенеративные изменения проксимальных извитых мочевых канальцев, выражающиеся в различных по степени олигурии, гипостенурии, протеинурии и эритро- и цилиндрурии; весьма часто наблюдается гиперазотемия и подавление клиренсовых проб. В большинстве своем эти поражения вполне обратимы, однако при лечении полимиксином В наблюдаются и случаи острой почечной недостаточности с летальным исходом. Нефротоксичность полимиксинов сильнее выражена у детей и у пожилых людей, при продолжительном лечении и высоких дозах. Тяжелое и нередко роковое ухудшение отмечается при лечении полимиксином больных, уже страдающих нарушением почечных функций.

Почти у всех больных, леченных противомикозным антибиотиком амфотерицином В, вне зависимости от дозировки и продолжительности его применения наблюдаются характерные почечные поражения. Такие же поражения получены и у подопытных животных, главным образом собак. Патоморфологически (пункционная биопсия!) при амфотерициновой нефропатии наблюдается утолщение базальной мембраны канальцев, увеличение просвета, дегенеративные изменения клеток до некроза, отек и позже перитубулярный фиброз; весьма часто обнаруживают и различной степени отложения кальция. Наиболее часто и сильно изменения выражены в дистальных извитых мочевых канальцах. Сравнительно редко обнаруживают утолщения базальной мембраны клубочков.

Проявления амфотерициновой нефропатии развиваются вскоре — через 4-5 дней — после начала лечения и выражаются в полиурии, гипостенурии, незначительной протеинурии и незначительных изменениях в осадке. Затем довольно быстро развивается характерный патохимический синдром — гипокали- и гипомагниемия, повышенные величины азотистых тел и подчеркнутый метаболический ацидоз канальцевого типа. Рано и в различной степени уменьшаются гломерулярная фильтрация, почечный плазматок, клиренсы инсулина и парааминогиппуровой кислоты. Характерным для поражений почек при лечении амфотерицином В считают неспособность почки выделять кислые валентности (угнетение активности карбоангидразы), что приводит к избыточному выведению калия, магния и кальция и развитию метаболического ацидоза.

Поражения почек при лечении амфотерицином В, несмотря на их сравнительно тяжелый характер, вполне обратимы, но возвращение к норме требует довольно долгого времени — 1- 2 года. Однако описаны и одиночные случаи развития почечной недостаточности со смертельным исходом.

Мнения относительно нефротоксического эффекта некоторых современных противотуберкулезных антибиотиков расходятся. Циклосерин выводится в количестве 70% через почки и при высокой дозировке и продолжительном лечении может привести к легкой протеинурии и гематурии; однако состояние вполне обратимо. Принято считать, что римактан (рифамицин, рифамид, рифоцин, рифолидин) и другие, новые противотуберкулезные антибиотики практически не являются нефротоксическими. Единственный эффект их применения, это потемнение мочи.

Наряду с прямыми и косвенными поражениями почек лечение антибиотиками и химиотерапевтиками, в частности лечение инфекции мочевых путей, нередко приводит к своеобразной биологической перестройке. Поражения имеют два аспекта, по сути дела, взаимообусловленных. В значительном числе случаев — до 50-60% - при лечении антибиотиками и химиотерапевтиками развивается резистентность по отношению к возбудителю инфекции, что требует замены лечебного средства другим, часто обладающим более выраженным нефротоксическим эффектом. С другой стороны, продолжительное лечение нередко приводит к патоморфозу возбудителей, т. е. данного возбудителя вытесняет другой, резистентный к лечебному средству, например, место *E. coli* занимают *Proteus*, *Pseudomonas aeruginosa* и др. Развитие массовых резистентных штаммов и патоморфоз этиологического статуса под влиянием антибиотиков и химиотерапевтиков обусловили и сравнительно более высокую частоту и тяжесть хронических воспалительных процессов мочевых путей за последние годы.

Особенно большое значение имеют эти биологические сдвиги при антибиотическом лечении туберкулеза почки. Примерно у 70% больных во время лечения развиваются резистентные штаммы. Обнаружен неожиданно высокий процент резистентных микобактерий даже у больных, которых не лечили антибиотиками.

В течение последних лет отмечен и другой тревожный факт в связи с антибиотическим лечением почечного туберкулеза. У многих больных после ликвидации специфического процесса возникает так называемый «синдром после туберкулеза почки». Он состоит в выраженных поразном деформациях почечной лоханки и почечных чашечек, в результате рубцевания туберкулезных поражений, обычно после дополнительно наслонившейся инфекции. Такой Pyelonephritis deformans очень трудно поддается лечению. Нередко после излечения туберкулезных поражений мочеточников остаются различной степени сужения с нарушением оттока мочи и всеми его последствиями.

Правильный диагноз поражения почек антибиотическим лечением является ответственной задачей. Для своевременного обнаружения этих поражений требуется частое и рано начатое исследование мочи, в частности удельного веса и осадка. Однако очень часто обнаруживаемые изменения объясняют основным заболеванием. Слабые изменения в моче не являются показанием к прекращению антибиотического лечения, но должны послужить сигналом к повышенному вниманию. Если в дальнейшем находка окажется серьезнее, в частности если появятся олигурия и признаки нарушения почечной функции - гиперазотемия, подавление клиренсовых проб, то лечение антибиотиками приходится прекратить. Большое диагностическое значение имеют функциональные и инструментальные методы выявления канальцевой активности почек - пробы на концентрацию, клиренсы ПАГК и мочевины, изотопные клиренсы и др. Пункционная биопсия имеет больше значение метода отвергания предшествовавших заболеваний почек, например, хронический нефрит, пиелонефрит и пр. Урография поможет обнаружить возможные аномалии почки.

Лечение антибиотических нефропатий предполагает, в первую очередь, прекращение введения антибиотика и продолжительное и массивное нефротрофное лечение - анаболические гормоны, витамины

группы В, витамина А и пр. При возникновении почечной недостаточности - соответствующий лечебный и диетический режим. Особых мероприятий требуют нарушения водно-минерального обмена и расстройства рН, если они возникнут.

Были произведены попытки выведения антибиотиков посредством перитонеального диализа или гемодиализа в искусственной почке. Некоторые успехи отмечаются лишь в отношении резистомицина и колимицина. Остальные антибиотики практически недиализабильны. При тяжелых почечных поражениях, вызываемых биопенициллинами, с успехом применяли лечение пенициллиназой.

Ввиду потенциальной опасности поражения почек при введении антибиотиков прежде чем начинать антибиотическое лечение необходимо каждый раз тщательно проверять функцию почек. Особое внимание требуется при лечении детей и пожилых, больных с аномалиями мочевых путей, беременных (тетрациклин) и больных печеночной недостаточностью.

Осмотическая нефропатия

Осмотическая нефропатия развивается при парентеральном, главным образом внутривенном и внутривнутрибрюшинном вливании концентрированных растворов с осмотическим мочегонным действием - маннитола, глюкозы, плазмозаменителей (низкомолекулярный декстран), буферных растворов. Были наблюдаемы состояния, подобные осмотической нефропатии, у больных анурией, после продолжительного гемодиализа.

Патоморфологически при осмотической нефропатии наблюдается различное по степени набухание клеток главным образом дистального извитого мочевого канальца, которые выпячиваются в просвет и могут полностью закупорить его. В клетках обнаруживается множество вакуолей. Характерным для осмотической нефропатии является расширение и дезорганизация так называемого базального лабиринта канальцев.

Изменения быстро проходят - через 10-12 часов, но редко, возможны некрозы эпителия.

Клинически осмотическая нефропатия выражается в различной степени олигурии, а в тяжелых случаях - и анурии, при высоком удельном весе и богатом осадке. Если олигурия не исчезает, то существует опасность развития острой почечной недостаточности.

Осмотическая нефропатия большей частью проходит без последствий. Через несколько часов после олигурии развивается полиурия, и состояние больного быстро восстанавливается. При продолжительной олигурии предпринимают попытки осторожной дегидратации больного путем, в первую очередь, внутривенного вливания лазикса (фуросемид). При продолжительной анурии и признаках почечной недостаточности приступают к гемодиализу в искусственной почке или перитонеальному диализу высокоосмотическими растворами.

Калиопривная нефропатия

При применении ряда лекарственных средств, соответственно при злоупотреблении ими, может развиваться различной степени недостаток калия. Такие состояния наблюдаются при продолжительном применении слабительных средств группы фенолфталеина, салуретиков группы хлортиазида и надпочечниковых гормонов, а также и при частых клизмах. В одних случаях большие количества калия выводятся с калом, а в других - с мочой.

Поражения почек при калиопривных состояниях известны давно. Однако подробно изучить эти состояния удалось лишь в последнее время, главным образом в результате широкого применения пункционной биопсии почки.

Поражения почек обнаруживают примерно у 60% больных с гипокалиемией.

Морфологически при калиопривной нефропатии наблюдается в различной степени выраженная вакуолизация клеток проксимального извитого мочевого канальца. Содержание вакуолей не достаточно химически дифференцировано: это не жир и не гликоген. В тяжелых случаях клетки могут быть заполнены своеобразной пенистой массой и кажутся оптически «пустыми».

Морфологические изменения при калиопривной нефропатии подробно изучены и на животных, главным образом на крысах. При помощи микроанатомирования нефронов установлено, что прежде всего изменениям подвергаются проксимальные извитые мочевые канальцы, причем в клетках отлагается темная PAS-положительная субстанция. Часто обнаруживают гиперплазию клеток отводящих канальцев с последующим тубулогидрозом. Наблюдаются также характерные отклонения в электролитном составе канальцевых структур - уменьшение содержания калия и повышение величин натрия.

В последнее время были обнаружены интересные изменения в активности ряда энзимных систем в канальцевых клетках у больных калиопривной нефропатией. Отмечается повышенная активность кислой фосфатазы, карбоангидразы, аргиназы, лактатдегидрогеназы и др., в то время как активность щелочной фосфатазы и сукциндегидрогеназы является сниженной. Это своеобразное энзимное сочетание следует воспринимать как адаптационный механизм, направленный на сохранение калия.

В не осложненных случаях калиопривной нефропатии обычно не обнаруживают изменений в клубочках, в интерстиции и кровеносных сосудах.

Трудно определить время, необходимое для возникновения почечных поражений при гипокалиемии. В отдельных случаях оно колеблется от одной до нескольких недель. Исследования при помощи пункционной биопсии показали, что уже на второй-третий день

гипокалиемии в почках наблюдаются характерные структурные изменения, неуловимые, однако, клинически и лабораторно.

Наиболее ранними клиническими проявлениями калиопривной нефропатии являются полидипсия и полиурия. Первичной в этих случаях, по мнению одних ученых, является полидипсия и прием большого количества жидкостей с последующей полиурией, в то время как другие ученые предполагают, что первичными являются связанные с гипокалиемией расстройства в неврогипофизарной системе и угнетение выделения антидиуретического гормона. Характерным признаком калиопривной нефропатии является расстройство концентрационной способности почек при сравнительно лучше сохранившейся способности разведения. Больные неспособны концентрировать даже при продолжительной жажде и в пробах с вазопресином. В моче нередко обнаруживают незначительные количества белка, единичные эритроциты и цилиндры. Величины мочевины и остальных азотистых веществ в норме или слабо повышены. Клиренсовые пробы, связанные с функцией клубочков, в норме, в то время как в отношении функций канальцев более или менее снижены. Кровяное давление без изменений.

При калиопривной нефропатии находят интересное патохимическое сочетание. Несмотря на наличие полиурии, значительной потери калия с мочой не наступает. В результате мобилизации специального механизма для консервирования калия в дистальных извитых мочевых канальцах, выведение калия снижается почти наполовину. Неизвестным механизмом (избыточное выделение альдостерона) потеря калия приводит к задержке натрия и хлора, а нередко и к образованию отеков. Сама по себе гипокалиемия расстраивает способность почек к поддержанию максимального компенсаторного градиента H^+ между плазмой и мочой, а с другой стороны, выделение аммиака в этих случаях повышается. Таким образом, в результате комплексных нарушений канальцевой функции при

калиопривной нефропатии развивается метаболитный алкалоз вплоть до появления судорог, гипотонии, психических и нервных расстройств и пр.

Клинические проявления калиопривной нефропатии нередко осложняются проявлениями основного заболевания и гипокалиемией как таковой - сонливость, вялость, отсутствие аппетита, парезы кишечника, метеоризм, нарушения сердечной деятельности.

В опытах на животных и путем пункционной биопсии доказано, что изменения при калиопривной нефропатии в не особенно далеко зашедших случаях вполне обратимы. Тяжелые и запущенные случаи могут перейти постепенно в нефросклероз и хроническую почечную недостаточность. Сравнительно редкие смертельные случаи при калиопривной нефропатии являются результатом не столько поражений почек, сколько изменений в сердечно-сосудистой системе.

О лекарственной калиопривной нефропатии следует думать в тех случаях, когда при применении упомянутых медикаментов развиваются полидипсия и полиурия при слабо выраженных других признаках поражения почек. Однако правильное распознавание возможно лишь после пункционной биопсии.

Лечение медикаментозной калиопривной нефропатии предполагает в первую очередь прекращение применения вредно действующих медикаментов и затем восстановление нормального содержания калия в тканях и жидкостях организма. В легких случаях этого можно добиться потреблением богатой калием пищи - картофеля, риса, зерновых, абрикосов, орехов, мяса и пр. В случае отсутствия результата или в спешных случаях - хлорид калия, лучше всего внутривенно.

Профилактика медикаментозной калиопривной нефропатии — динамический контроль за содержанием калия в плазме крови при лечении салуретиками, кортикостероидами, слабительными средствами и др.

Нефропатия на фоне рентгеноконтрастных препаратов (РКН)

В последние годы в связи с увеличением количества инвазивных вмешательств с использованием контрастных веществ изучаются индуцированные контрастными веществами нефропатии.

Диагностические признаки РКН:

- Нарастание креатинина более чем на 25% от исходного уровня (или на 44,2 мкмоль/л или на 0,5 мг/дл) в течение 48 час после внутривенного введения рентген-контрастного препарата.
- У 80% нарастание креатинина – в первые сутки.
- Факторы риска.

Факторы риска РКН:

- СКФ менее 60 мл/мин.
- Пожилой возраст.
- Сахарный диабет.
- Высокая протеинурия.
- Нефротический синдром.
- Застойная сердечная недостаточность.
- Артериальная гипертония.
- Множественная миелома.
- Гиповолемия. Дегидратация.
- Цирроз печени.
- Гиперурикемия.
- Нефротоксичные препараты: НПВС, диуретики, особенно фуросемид, аминогликозиды, амфотерицин В, циклоспорин, сульфаниламидные препараты, ингибиторы АПФ и др.

Классификация РКН:

- Неолигоурическая ОПН (транзиторное повышение креатинина или преходящее снижение СКФ);
- Олигоурическая ОПН, не потребовавшая заместительной почечной терапии (ЗПТ);
- Олигоурическая ОПН, потребовавшая ЗПТ.

Профилактика РКН:

- Минимальные дозы радиоконтрастного препарата.
- Потенциально нефротоксичные препараты – отменить.
- Адекватная гидратация.
- Контроль СКФ через 48-96 часов после введения радиоконтрастного препарата.

Лечение РКН

- Лечение ОПН;
- ЗПТ.
- Транзиторное нарастание $> 25\%$ креатинина – динамический контроль.

При тяжелых вариантах РКН с развитием ОПН, потребовавшей ЗПТ - летальность $> 50\%$ и выживают менее 20% в течение двух лет.

Осложнения и побочные эффекты – развиваются при неправильно рассчитанной дозе ЛС или продолжительного использования:

- *часто при лечении ГКС:*
- Развитие вторичного иммунодефицита;
- Присоединение оппортунистической инфекции.

- *При использовании антибиотиков:*
 - дизбактериоз;
 - кандидоз;
 - аллергия.

Лечение острого ТИН:

- отмена ЛС или лечение инфекции.
- Преднизолон - в высоких дозах и короткий курс.
- Профилактика - лицам пожилого возраста назначать с осторожностью.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит наиболее часто развивается на фоне приема следующих лекарственных препаратов:

- НПВС и ненаркотические анальгетики,
- 5-аминосалициловая кислота,
- препараты лития,
- иммунодепрессанты (циклоsporин, такролимус), цитостатики (цисплатин),
- диуретики (фуросемид, этакриновая кислота, тиазиды),
- средства традиционной медицины (китайские травы).
- Наиболее часто развивается анальгетическая нефропатия у лиц постоянно принимающих анальгетики в течение многих лет, наблюдается чаще у женщин старше 40 лет, страдающих мигренью или люмбалгиями, а так же у лиц пожилого возраста.

Хроническая анальгетическая нефропатия

Анальгетическая нефропатия развивается при длительном, неконтролируемом приеме препарата и особенно в больших дозах. Отмечается развитие психической зависимости при сочетании НПВС и ненаркотических анальгетиков с кофеином и кодеином. Часто больные с остеоартрозом, синдромом болей в нижней части спины, мигренью принимают препараты с профилактической целью, что также способствует увеличению дозы препарата. Часто выявляются жажда и полиурия как ранние признаки, в последующем нарушение закисления мочи, почечный канальцевый ацидоз, проявляющийся мышечной слабостью, эпизодами судорог, а также нефролитоазом, остео дистрофией.

Анальгетическая нефропатия развивается вследствие:

- хронической блокады синтеза почечных простагландинов под влиянием НПВС и ненаркотических анальгетиков,
- ухудшается почечная гемодинамика с ишемией преимущественно тубулоинтерстициальных структур,
- прогрессирующее воспаление и фиброз способствуют необратимому ухудшению функции почек,
- характерна кальцификация почечных сосочков.
- канцерогенному воздействию способствуют N-гидроксилированные метаболиты фенаcetина.

Критерии диагноза анальгетической нефропатии:

«Большие».

- Ежедневный прием анальгетиков в течение более чем 1 года.
- Уменьшение объема почек, неровность их контуров, кальцинаты в мозговом веществе при УЗИ или КТ.

«Малые».

- Наличие любого хронического болевого синдрома.

- Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки в анамнезе.
- Особенности личности – депрессия, склонность к ипохондрии.
- Клинические признаки хронического тубулоинтерстициального нефрита.
- «Стерильная» лейкоцитурия.

Длительная терапия аminosалициловой кислотой и ее производных при лечении хронических воспалительных заболеваний кишечника, болезни Крона также способствует развитию хронической лекарственной тубулоинтерстициальной нефропатии.

Ранним и характерным симптомом при хроническом злоупотреблении анальгетическими средствами является анемия за счет:

- токсического воздействия медикамента на гемопоэз с развитием мет- и сульфгемоглобина,
- иммунных нарушений с образованием антиэритроцитных антител,
- дискретного гемолиза,
- хронических кровоизлияний при язвенных процессах в пищеварительные органы,
- хронической почечной недостаточности. Это обычно гипохромная, средняя до тяжелой формы анемия с глубокими изменениями морфологии эритроцитов; приблизительно у 40% больных обнаруживаются тельца Гейнца.
- Оседание эритроцитов ускорено.
- Количество ретикулоцитов повышено.
- Число лейкоцитов несколько повышено; однако к концу может наступить лейкопения.

По данным пункционной биопсии почки при анальгетической нефропатии в ранней стадии заболевания изменения локализуются во

внутреннем слое мозгового вещества и неотличимы от изменений при других формах интерстициального нефрита. В более поздних стадиях патоморфологическая картина тождественна картине далеко зашедшего почечного склероза. Достоверной для анальгетической нефропатии находкой является единственно наличие папиллярного некроза, который можно обнаружить и при помощи рентгенологического исследования — путем применения больших доз концентрированного контрастного вещества с последующей томографией.

При дальнейшем злоупотреблении болеутоляющими средствами поражения почек имеют подчеркнуто прогрессирующее течение. Спустя 3-4 года после обнаружения болезнь заканчивается тотальной почечной недостаточностью. Особенно неблагоприятно на симптомах и течении анальгетической нефропатии отражаются инфекции. При прекращении злоупотребления анальгетиками судьба больного может быть различной в зависимости от степени и выраженности поражений почек к этому времени. Нет достоверного случая полного излечения анальгетической нефропатии. Если прервать злоупотребление болеутоляющими средствами в не особенно далеко зашедшем случае, можно наблюдать некоторое улучшение тех или иных показателей и прекращение дальнейшего развития болезненного процесса, но тем не менее с некоторой отсрочкой болезнь заканчивается почечной недостаточностью.

В диагностике анальгетической нефропатии первостепенное значение имеет указание больного о злоупотреблении анальгетиками. Особенно трудно отличить анальгетическую нефропатию от хронического пиелонефрита и других интерстициальных нефритов. Необходимо внимательное и многократное прослеживание анализов осадка мочи, микробиологические исследования, выявление рентгенологических признаков папиллярного некроза и пр. Обнаружение в моче частиц некротического сосочка полностью разрешает диагностические затруднения.

Начальные проявления анальгетической нефропатии не являются ранними проявлениями. Клинически заболевание дает о себе знать лишь с наступлением почечной недостаточности, для чего необходимы в среднем 10-15 лет злоупотребления болеутоляющими средствами. Так как чаще всего эти злоупотребления начинаются приблизительно в 25-30-летнем возрасте, первые проявления поражения почек следует ожидать в пятом десятилетии, как обычно и бывает. Долгое время жалобы злоупотребляющих болеутоляющими средствами имеют неопределенный характер - общая слабость, упадок сил, бледность, отсутствие аппетита, боли в подложечной области, напоминающие боли при язвенной болезни, эмоциональная лабильность. Истинно почечные проявления развиваются при нарушении функции 60-80% почечных структур. Самые ранние жалобы, указывающие на почечные поражения, - поли- и поллакиурия, нередко сочетаются с никтурией. С углублением почечного процесса состояние больного ухудшается. Слабость и общие жалобы усиливаются, развивается анемия, присоединяются и проявления хронической канальцево-интерстициальной почечной недостаточности своеобразная окраска кожи, жажда, сухость в полости рта и пр. Усиливаются проявления со стороны пищеварительной системы, главным образом боли под ложечкой, метеоризм, боли в правом подреберье, запор. Приблизительно у 15% больных наблюдаются кровоизлияния - единичные или множественные; некоторые подвергаются оперативному лечению ввиду тяжелых симптомов и осложнений со стороны желудка. С течением времени добавляются и проявления хронической гломерулярной недостаточности, главным образом гипертонии, состояние больных прогрессивно ухудшается и в течение 3-4 лет заканчивается общей почечной недостаточностью и уремией.

Сравнительно не особенно редко, примерно в 30% случаев анальгетической нефропатии можно наблюдать болевые приступы, как при мочекаменной болезни. В подобных случаях идет речь об остром

папиллярном некрозе с отрывом верхушек сосочков, которые могут закупорить мочеточники со всеми вытекающими из такой закупорки последствиями. Также у больных анальгетической нефропатией диагностируются уратные камни.

В ряде случаев первыми проявлениями анальгетической нефропатии являются симптомы добавочной инфекции, наблюдаемой более чем у 30% больных. Добавление инфекции чувствительно ухудшает состояние больного. В острой фазе наблюдаются повышение температуры с ознобом, боли в пояснице, тяжелые нарушения мочеиспускания и пр. Хроническая инфекция заметно ухудшает и углубляет проявления и течение анальгетической нефропатии. В этих случаях заболевание быстро прогрессирует и заканчивается за год-два развитием тяжелой почечной недостаточности.

Больные анальгетической нефропатией отличаются характерным внешним видом - худые, напряженные, беспокойные, с рядом неврастенических проявлений: дрожь, повышенные рефлексы, отмечается нарушение чувствительности. Кожа у них сухая, характерной серо-коричневой окраски. К концу может развиваться геморрагический диатез. Язык сухой, обложенный, в трещинах, как «осенний лист». Часто отмечается болезненность в подложечной области и вокруг пупка. Примерно у 60 % находят увеличение печени и у 20% - увеличение селезенки. Повышенное кровяное давление, чаще всего не особенно высоких величин, наблюдается приблизительно у половины больных в более поздних стадиях. Изменения глазного дна - сравнительно редкий и поздний симптом.

Относительно наиболее ранней лабораторной находкой является полиурия, с гипо- и изостенурией. Приблизительно у 30% больных в начале может не быть протеинурии; она появляется несколько позже, и величины ее никогда не превышают 70-80 мг/100 мл. В осадке почти всегда обнаруживают эритроциты, причем их количество может

повыситься до видимой гематурии при приступе острого папиллярного некроза. Число лейкоцитов повышено и без наличия инфекции; лейкоцитурия без бактериурии - весьма сомнительная лабораторная находка для анальгетической нефропатии. Сравнительно нередко, в особенности после приступов боли, в моче можно обнаружить некротические частицы почечных сосочков.

В последнее время имеются сообщения о часто наблюдавшейся моче бурой окраски и ее способности при комнатной температуре восстанавливать раствор азотнокислого серебра до металлического серебра. Эта способность мочи проявляется весьма рано и обусловлена некоторыми еще недостаточно изученными метаболитами фенаcetина. Впрочем, бурю мочу, способную восстанавливать азотнокислoе серебро, можно наблюдать и у больных, леченных 1-дофа, при алкаптонурии, при отравлении фотопроявителями и пр. Однако, по-видимому вещества, обуславливающие эту способность мочи, неодинаковы в различных случаях по своему химическому составу.

Величины мочевины, остаточного азота, креатинина, ксантопротеинов, индикановых тел и пр. повышаются очень рано и наблюдается их склонность к дальнейшему повышению. Исследования клиренсов - классические (мочевина, креатинин, ПАРК, инсулин) и изотопные - указывают в начальных стадиях анальгетической нефропатии на преимущественные поражения канальцев и интерстициальных структур, а в дальнейшем развиваются до типа тотальной почечной недостаточности. Более чем у половины больных обнаруживают различных степеней ацидоз канальцевого типа. Величины натрия и калия обычно без изменений, за исключением терминальных стадий, когда может развиваться гиперкалиемия; почти всегда величины кальция понижены, а фосфора - повышены. Нередко отмечается и гипопропротеинемия с умеренным понижением величин альбумина и повышения величин у-глобулинов.

Лечение анальгетической нефропатии не особенно обнадеживает. Непременным условием является прекращение злоупотребления болеутоляющими средствами. Почечную недостаточность лечат в зависимости от степени ее выраженности - ренотрофическими средствами (витамины, анаболические гормоны), системными вливаниями крови, подходящим диетическим режимом и пр. Важной и ответственной задачей является своевременное обнаружение и лечение добавочных инфекций.

Профилактика анальгетической нефропатии сводится к прекращению злоупотребления лекарственными средствами — анальгетиками, наркотиками, галлюциногенными веществами и пр., а это дело нелегкое. При злоупотреблении болеутоляющими средствами переплетаются наряду с психосоциальными моментами и некоторые экономические проблемы, касающиеся интересов фирм-производительниц. Трудности усугубляются и все еще не вполне выясненной «секторной» этиологической ролью отдельных анальгетиков при поражении почек. В странах, где угроза анальгетической нефропатии особенно велика (Швейцария, Австралия, Скандинавские страны и пр.), свободная продажа фенаcetина и содержащих фенаcetин препаратов воспрещена законом. Ввиду палеативности этой меры, в Швейцарии обдумывают вопрос о прекращении производства и продажи этих средств вообще. Однако эти мероприятия не особенно эффективны. Анальгетические средства - ценные медикаменты, и нельзя лишать нуждающихся этих средств. В борьбе со злоупотреблением анальгетиками весьма важной и ответственной является роль врачей. Эти средства следует назначать лишь при наличии серьезных показаний и в ограниченных количествах, предупреждая в самом начале больных об опасности их продолжительного приема и злоупотребления ими.

В последнее время появилось несколько сообщений о развитии раковых заболеваний почечной лоханки и мочевого пузыря у больных анальгетической нефропатией. Все эти сообщения — из Швеции, и

опираются они на не особенно большом числе наблюдений. Все же частота раковых заболеваний почечной лоханки и мочевого пузыря у злоупотребляющих болеутоляющими средствами многократно выше по сравнению со спонтанной заболеваемостью этими опухолевыми заболеваниями. По наблюдениям, раковые заболевания развиваются не менее чем после 15 лет злоупотребления болеутоляющими средствами; однако большинство больных умирает до этого от почечной недостаточности, чем и объясняется сравнительно редкое обнаружение этих опухолей.

У многих больных анальгетической нефропатией опухоли развиваются на основе папиллярного некроза. Возможные канцерогенные механизмы при злоупотреблении фенацетином остаются все еще загадкой. При метаболизировании этого вещества в организме образуется ряд канцерогенных аминов, важнейшим из которых является 2-гидрокси-4-этоксианилин, вещество, известное своим канцерогенным действием на опытных животных. Нормально около 8% принятого фенацетина расщепляется до этого метаболита, причем процент повышается при повышении дозы медикамента.

Клинически «анальгетический» рак почечной лоханки и мочевого пузыря выявляется раньше и чаще всего различной по степени гематурией. Распознать его в той или иной степени затруднительно в зависимости от локализации и размеров опухоли. Наибольшее значение имеет тщательное рентгенологическое исследование почечной лоханки и мочевого пузыря - урография с томографией, цистография, восходящая пиелография, цистоскопия и пр.

Лечение раковых новообразований у больных анальгетической нефропатией по мере возможности оперативное. Однако результаты большей частью не удовлетворительны. Вообще, больные анальгетической нефропатией плохо переносят оперативные вмешательства и обычно

вскоре затем умирают от тяжелой, неподдающейся лечению почечной недостаточности.

В клиническом кругу анальгетических нефропатии можно с основанием причислить и поражения почек после применения пиразолидиновых производных и комбинированных препаратов - бутадiona, бутазолидина, реопирина, и др. Ввиду их многосторонней фармакологической активности - противоревматической, противовоспалительной, болеутоляющей и пр. - эти лекарства имеют широкое применение в современной лечебной практике.

Большей частью поражения почек наблюдаются при продолжительном лечении пиразолидиновыми препаратами, но известны также случаи, когда такие поражения наступают и после первого их применения. Большое значение имеет и предшествовавшее состояние почек.

Патогенетические механизмы пиразолидиновой нефропатии различны в разных случаях. Пиразолидиновые производные потенцируют всасывание воды и поваренной соли в канальцах, и продолжительное их применение может привести к олигурии и отекам, которые быстро рассасываются после прекращения лечения. Известен уриколитический эффект пиразолидинов. При массивном уриколизе может наступить закупорка почечных канальцев мочевой кислотой с последующей олиго-и анурией, которые, однако, прекращаются с прекращением лечения. Особый интерес представляют случаи тяжелых поражений почек после единичного или двукратного приема пиразолидиновых производных. Наряду с почками в таких случаях поражению подвергаются и другие органы - печень, миокард и главным образом кровеносные сосуды, что позволяет считать, что возникает генерализованная аллергическая реакция типа Шварцмана-Санарелли.

Патоморфологические находки при пиразолидиновых нефропатиях бывают разные: в зависимости от дозы препарата и ведущего

патогенетического механизма. Наиболее часто преобладают различной степени некротические изменения канальцевого эпителия с закупоркой или без (кристаллы мочевой кислоты). Нередко обнаруживаются и поражения мембранозного типа в канальцах. Описаны и единичные случаи развития двустороннего коркового некроза. Почти всегда наблюдаются также некротические поражения кровеносных сосудов в клубочках и вне их. Клинические проявления поражений после приема пиразолидиновых производных обусловлены ведущим патогенетическим моментом и патоморфологическими изменениями. Чаще всего наблюдаются три, соответственно четыре, клинические формы.

1. Урикозурийная нефропатия - следствие массивной закупорки канальцев кристаллами мочевой кислоты. Она выражается обычно олигурией до анурии, различными по степени гематуриями и частыми болями в пояснице, которые в некоторых случаях достигают степени почечных колик.

2. Острая анурия вследствие канальцевого некроза, без закупорки; состояние обычно обратимо.

3. Острая почечная недостаточность в результате аллергических поражений почечных структур, в том числе и сосудов, в некоторых случаях с симметрическим некрозом коркового слоя; эти формы чаще всего заканчиваются смертью.

4. Ухудшение, выявление предшествовавшего почечного заболевания. В таких случаях состояние больных резко и необратимо ухудшается, а у 75% наступает уремия.

Диагноз пиразолидиновой нефропатии опирается главным образом на сведения о приеме этих медикаментов, а также и на обратимый характер клинических проявлений. В ряде случаев в целях уточнения морфологического субстрата поражения, а отсюда - и для терапевтического и прогностического обсуждения, делают пункционную биопсию почки.

Лечение во всех случаях пиразолидиновой нефропатии предполагает прекращение приема медикамента. Прописывают питье слабо щелочных минеральных вод с учетом тщательного соблюдения равновесия жидкостей. Урикозурийная нефропатия и острая анурия без закупорки канальцев обычно проходят через несколько дней даже без лечения. Тяжелые аллергические поражения почек требуют серьезного и интенсивного лечения в первую очередь гормонами коры надпочечников, сердечнососудистыми средствами, витаминами. При развитии острой почечной недостаточности нередко приходится прибегать к перитонеальному диализу или гемодиализу в искусственной почке.

Профилактика пиразолидиновой нефропатии сводится, в первую очередь, к тщательной клинической и лабораторной проверке функций почек до начала лечения пиразолидиновыми производными, а также и к регулярному наблюдению за этими функциями в течение самого лечения.

Нефропатия на фоне фитотерапии

Длительный прием некоторых китайских трав способствует развитию поражения тубулоинтерстиция. Аристолохиевая кислота, содержащаяся в этих травах, способствует развитию злокачественных опухолей мочевыводящих путей.

- Первым симптомом часто является почечная недостаточность;
- характерна значительная канальцевая дисфункция;
- протеинурия не более 1,5 г/сут;
- АД часто в пределах нормы;
- аристолохиевая кислота обладает канцерогенным действием на мочевые пути.
- При биопсии почек выявляют характерную морфологическую картину – признаки фиброза тубулоинтерстиция и атрофию

канальцев, развившиеся в течение короткого времени и часто клеточную атипию.

Нефропатия на фоне лечения иммунодепрессантами

В последнее время среди заболеваний, показанных к лечению иммунодепрессивными средствами, ведущее место занимают иммунные нефропатии — хронический мембранозный нефрит, некоторые формы хронического пролиферативного нефрита, нефропатии при красной волчанке и др. В большинстве случаев клинического изучения не сообщается о нефротоксических симптомах при применении этих средств. Наблюдались единичные больные с развитием цистита, быстро исчезавшего после прекращения лечения.

В отличие от скудных клинических сведений о нефротоксичности иммунодепрессантов, имеется немало исследований на опытных животных в связи с поражающим почки действием этих средств. После продолжительного введения циклофосфида обнаруживали различные по степени дегенеративные изменения в проксимальном извитом мочевом канальце с образованием вакуолей и интерстициальных лимфогистиоцитарных инфильтратов. По данным электронно-микроскопического исследования выявляли: набухание митохондрий, увеличение количества плазматических вакуолей, утолщение базальной мембраны клубочков, выраженные массивной протеинурией.

Нефропатия на фоне лечения кортикостероидами

Имея в виду частоту лечения ряда почечных заболеваний кортикостероидами, следует отметить, что и они обладают некоторой нефротоксичностью. После продолжительного введения преднизолона и кортизона опытным животным обнаруживали пролиферацию эндотелиальных и мезангиальных клеток, утолщение базальной мембраны,

вакуолизацию и наличие гиалиновых включений в подоцитах. При продолжительном лечении кортикостероидами и АКТГ были отмечены (морфологически и лабораторно) синдромы, подобные диабетическому гломерулярному склерозу.

Нефропатия на фоне лечения антикоагулянтами

Поражения преимущественно канальцево-интерстициального типа можно наблюдать и при лечении некоторыми синтетическими антикоагулянтами, главным образом индандионового ряда. Морфологически обнаруживают различной степени дегенеративные изменения, в том числе некроз канальцевых клеток, перитубулярный отек и инфильтрации. Клинически заболевание выражается в олигурии до анурии, низком удельном весе мочи, незначительной протеинурии при богатом эритроцитами осадке. Если олигурия не купируется, соответственно перейдет в анурию, то это может привести к повышению величин остаточного азота и креатинина.

Таким образом, терапия острого и хронического тубулоинтерстициального нефрита включает, прежде всего, воздействие на причину, его вызвавшую - отмену лекарственного препарата. Профилактика необходима в виде тщательного контроля дозировки и длительности приема препаратов. Длительное назначение этих ЛС, особенно в высоких дозах, пациентами пожилого и старческого возраста нежелательно.

Прогноз

Раннее выявление нарушения функции почек и особенно на фоне приема лекарственных средств (НПВС, антибиотики и др.), проведение инвазивных методов обследования с использованием рентгеноконтрастных

препаратов способствует предупреждению и снижению развития осложнений, и в дальнейшем замедлению ухудшения функции почек.

Изменение схем дозирования ЛС при почечных заболеваниях не устраняет повышенного риска побочных эффектов. Дозирование некоторых ЛС рекомендуется проводить под контролем определения их концентрации в крови.

Тестовые задания и ситуационные задачи

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

Выберите один или несколько правильных ответов.

1. НЕФРОТОКСИЧНОСТЬ В БОЛЬШЕЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕНА ПРИ НАЗНАЧЕНИИ

- 1) напроксена
- 2) пироксикама
- 3) ибупрофена
- 4) аспирина
- 5) целикоксиб

2. ДОЗА РАНИТИДИНА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ЕСЛИ КЛИРЕНС СОСТАВЛЯЕТ МЕНЬШЕ 30 МЛ/МИН, СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 300 мг/сутки
- 2) 150мг/сутки
- 3) 50 мг/сутки
- 4) 25 мг/сутки
- 5) 12,5 мг/сутки

3. ПРИ ВЫБОРЕ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛС НА ОСНОВЕ $T_{1/2}$ ОПРЕДЕЛЯЮТ

- 1) суточную дозу
- 2) разовую дозу
- 3) кратность приема
- 4) частоту побочных эффектов
- 5) интенсивность печеночного кровотока

Инструкция: Выберите правильный ответ по схеме:

- 1) – если правильны ответы 1, 2 и 3
- 2) – если правильны ответы 1 и 3
- 3) – если правильны ответы 2 и 4
- 4) – если правильный ответ 4
- 5) – если правильны ответы 1, 2, 3, 4 и 5

4. КАКИЕ ОСНОВНЫЕ ФАКТОРЫ ОПРЕДЕЛЯЮТ ПОЧЕЧНЫЙ КЛИРЕНС?

- 1) функциональное состояние организма
- 2) скорость клубочковой фильтрации
- 3) скорость кровотока
- 4) объем притока крови

- 5) объем распределения
- 6) биодоступность

Инструкция: Выберите правильный ответ по схеме:

- 1) – если правильны ответы 1, 2 и 3
- 2) – если правильны ответы 1 и 3
- 3) – если правильны ответы 2 и 4
- 4) – если правильный ответ 4
- 5) – если правильны ответы 1, 2, 3, 4 и 5

5. ПРИ КАКИХ СОСТОЯНИЯХ ХАРАКТЕРНО УВЕЛИЧЕНИЕ $T_{1/2}$?

- 1) шок
- 2) пожилой возраст
- 3) почечная недостаточность
- 4) прием барбитуратов
- 5) инфаркт миокарда
- 6) увеличение скорости клубочковой фильтрации

Инструкция: Выберите правильный ответ по схеме:

- 1) – если правильны ответы 1, 2 и 3
- 2) – если правильны ответы 1 и 3
- 3) – если правильны ответы 2 и 4
- 4) – если правильный ответ 4
- 5) – если правильны ответы 1, 2, 3, 4 и 5

6. СЕЛЕКТИВНОСТЬ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВЕЩЕСТВА ЗАВИСИТ ОТ

- 1) периода полувыведения
- 2) способа приема
- 3) связи с белком
- 4) объема распределения
- 5) дозы

7. БОЛЕЕ ТОЧНО ХАРАКТЕРИЗУЕТ СКОРОСТЬ ВЫВЕДЕНИЯ ЛС ИЗ ОРГАНИЗМА

- 1) $T_{1/2}$
- 2) общий клиренс
- 3) биоэквивалентность
- 4) биодоступность
- 5) биотрансформация препарата в печени

8. ОДНОВРЕМЕННОЕ НАЗНАЧЕНИЕ ЦЕФАЛОСПОРИНОВ С ФУРОСЕМИДОМ МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ ОСЛОЖНЕНИЕ В ВИДЕ

- 1) кровотечения
- 2) нефрита
- 3) альвеолита
- 4) агранулоцитоза
- 5) гепатита

9. ПРИ ОДНОВРЕМЕННОМ НАЗНАЧЕНИИ ВАРФАРИНА И АСПИРИНА БОЛЬНЫХ

- 1) увеличивается риск тромбоэмболических осложнений
- 2) уменьшается риск кровотечений
- 3) риск кровотечений не изменяется
- 4) уменьшается риск тромбоэмболических осложнений
- 5) возрастает риск развития пристеночного тромбоза в левом желудочке

10. ПРИ УПОТРЕБЛЕНИИ АЛКОГОЛЯ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТОВ НЕПРЯМОГО ДЕЙСТВИЯ

- 1) увеличивается метаболизм антикоагулянтов
- 2) уменьшается действие алкоголя
- 3) снижается метаболизм антикоагулянтов
- 4) усиливается действие алкоголя
- 5) метаболизм антикоагулянтов не изменяется

11. УМЕРЕННУЮ ГИПЕРКАЛИЕМИЮ ПРИ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ МОЖНО КОРРИГИРОВАТЬ ПУТЕМ ВВЕДЕНИЯ

- 1) солей кальция
- 2) раствора гидрокарбоната натрия
- 3) концентрированного раствора глюкозы с инсулином
- 4) панангина
- 5) хлорида калия

Инструкция: Выберите правильный ответ по схеме:

- 1) – если правильны ответы 1, 2 и 3
- 2) – если правильны ответы 1 и 3
- 3) – если правильны ответы 2 и 4
- 4) – если правильный ответ 4
- 5) – если правильны ответы 1, 2, 3, 4 и 5

12. ТОКСИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ПРИ ПРИЕМЕ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ ПРОЯВЛЯЮТСЯ В ВИДЕ

- 1) сыпи
- 2) нарушений вестибулярного аппарата

- 3) изменений состава крови
- 4) холестатической желтухи
- 5) судорог в мышцах

13. ПРОЦЕНТ ЭЛИМИНАЦИИ ГЕНТАМИЦИНА С МОЧОЙ СОСТАВЛЯЕТ

- 1) 30%
- 2) 50%
- 3) 75%
- 4) 80%
- 5) 100%

14. БОЛЬНЫМ С НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИИ ПОЧЕК МОЖНО НАЗНАЧАТЬ

- 1) окситетрациклин
- 2) тетрациклин
- 3) миноциклин
- 4) доксициклин
- 5) метациклин

15. ПРЕПАРАТОМ ИЗ ГРУППЫ АМИНОГЛИКОЗИДОВ, КОТОРЫЙ МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ДАЖЕ ПРИ НАЛИЧИИ РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ГЕНТАМИЦИНУ, ЯВЛЯЕТСЯ

- 1) стрептомицин
- 2) амикацин
- 3) неомицин
- 4) тобрамицин
- 5) канамицин

Ситуационные задачи

ЗАДАЧА 1.

Женщина 35-ти лет, воспитатель, обратилась к нефрологу по поводу отёков лица, болей в поясничной области. Из анамнеза известно, что 13 лет назад во время беременности, завершившейся своевременными и благополучными родами, отмечались умеренная протеинурия, отеки лица. В последующем анализы мочи не сдавала, отёки периодически продолжали появляться, по поводу чего ограничивала потребление жидкости, часто принимала мочегонные. В результате снижения

чувствительности приходилось увеличивать их дозы. В течение последних 2–3-х месяцев отёки усилились, несмотря на постоянный прием диуретиков. Сопутствующие заболевания: вегето-сосудистая дистония по гипотоническому типу, хронический гастрит, мигреноподобные головные боли.

При осмотре: кожные покровы бледные с сероватым оттенком, лицо пастозно. Вес 63кг. АД 115/75 мм рт.ст. Поколачивание по поясничной области безболезненно с обеих сторон, однако отмечается болезненность при пальпации паравертебральных точек, положительный симптом Ласега.

Общий анализ крови: гемоглобин 110 г/л, лейкоциты $5,2 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 7 мм/ч. Общий анализ мочи: удельный вес 1008, протеинурия 0,066 г/л, лейкоциты 4–6 в поле зрения, эритроциты 3–4 в поле зрения. Биохимический анализ крови: креатинин 158,4 мкмоль/л (норма до 110), калий 3,6 ммоль/л, мочевая кислота 7,5 мг/дл (норма до 6,5). УЗИ почек: симметричное уменьшение размеров почек до 85x50 мм, уменьшение толщины паренхимы до 13-14 мм, волнистость контуров, в области сосочков — гиперэхогенные включения.

1. Какие нефрологические синдромы отмечаются у больной?
2. Ваш предположительный диагноз?
3. Какие жалобы, данные анамнеза, дополнительные лабораторные и инструментальные исследования необходимо уточнить?
4. С какими заболеваниями следует проводить дифференциальную диагностику?
5. Какое лечение Вы рекомендуете в случае подтверждения диагноза?

ЗАДАЧА 2.

Больная С., 45 лет. В детстве перенесла закрытую черепно-мозговую травму, в связи с чем по рекомендации невролога длительно (годами)

принимала анальгетические препараты и фуросемид до 40 – 80 мг/сут; работала в букинистическом магазине со старинными книгами. В юношеском возрасте имела избыточный вес (до 35 кг), лечилась самостоятельно голоданием.

15 лет назад весной впервые перенесла артрит первого плюснефалангового сустава правой стопы. Диагностировано рожистое воспаление, реактивный артрит. Летом того же года — нефрэктомия правой почки по поводу карбункула почки. Концентрация креатинина в сыворотке крови в тот период составляла 202,4 мкмоль/л, мочевая кислота 7,8 мг/дл. В последующие годы по поводу суставных болей принимала нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Мать больной страдала полиартритом, диагноз не был установлен.

При поступлении жалобы на частые артриты плюснефаланговых, голеностопных, коленных суставов, протекающих с повышением температуры тела до 39 °С с ознобами, тошнотой; периодические ноющего тупого характера боли в поясничной области, больше слева, дизурические явления. При обследовании выявлено: относительная плотность мочи 1002–1008, рН 5,0, протеинурия до 0,6 г/сут, эритроцитурия до 8–10 в поле зрения, лейкоцитурия до 10–15 в поле зрения, бактериурия, уратурия. Концентрация креатинина в сыворотке крови 149,6 мкмоль/л, мочевая кислота 8,7–11,5 мг/дл, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 47 мл/мин. УЗИ почек — контуры левой почки неровные, размеры 100x56 мм, паренхима до 18 мм, чашечно-лоханочная система не расширена. В паренхиме определяются множественные кальцинаты, синдром гиперэхогенных пирамид, в верхнем полюсе мелкие кисты.

1. Сформулируйте диагноз.
2. Определите факторы риска развития суставного синдрома.
3. Назначьте терапию.

ЗАДАЧА 3.

Больной В., 59 лет, химик, работает в контакте с органическими растворителями в лабораторных условиях, стаж работы 30 лет. Поступил с жалобами на слабость, пониженную работоспособность, жажду, большое количество выделяемой мочи за сутки (более 2,5 л, особенно ночью). Из анамнеза известно, что со школьного возраста страдает мигренью, по поводу которой постоянно принимал Цитрамон, метамизол натрия и другие анальгетические средства. В последние 10 лет из-за постоянной мигрени принимает в сутки 2–3 таблетки цитрамона. При осмотре: бледность кожных покровов со слегка желтушным оттенком. В лёгких без особенностей. На верхушке сердца — систолический шум, пульс 76 в мин, ритмичный, артериальное давление (АД) 135/80 мм. рт.ст. Печень и селезёнка не пальпируются, размеры их не увеличены, отёков нет. При лабораторном обследовании: анализ мочи — относительная плотность 1006, реакция щелочная, белок 0,66 г/л, лейкоцитов 8–10 в поле зрения, эритроцитов 6–8 в поле зрения. В пробе Зимницкого колебания относительной плотности мочи от 1002 до 1011, дневной диурез 600 мл, ночной диурез 1400 мл. Общий анализ крови: гемоглобин 106 г/л, лейкоциты $4,4 \times 10^9$ /л, скорость оседания эритроцитов 25 мм/час. Биохимический анализ крови: общий белок 72 г/л, альбумин 39 г/л, креатинин сыворотки 325 мкмоль/л. При УЗИ почек — размеры обеих почек 85x38 мм, контуры неровные, толщина паренхимы 12 мм.

1. Выделите ведущий синдром.
2. Сформулируйте и обоснуйте диагноз.

Эталоны ответов к тестовым заданиям

1.1
2.3
3.2
4.5
5.1
6.5
7.2
8.2
9.4
10.3
11.1
12.1
13.5
14.3
15.4

Эталоны ответов на ситуационные задачи

Задача 1.

1. У больной отмечается минимальный мочево́й синдром, синдром хронической почечной недостаточности с нарушением концентрационной и фильтрационной функции почек.

2. Наиболее вероятный диагноз — хронический интерстициальный нефрит (предположительно анальгетическая нефропатия). ХБП 2 стадия (СКФ=69,60 мл/мин). Осл.: Хроническая почечная недостаточность консервативная стадия. В пользу лекарственного генеза поражения почек косвенно свидетельствуют наличие болевого синдрома, приверженность к самолечению.

3. Необходимо при дальнейшем опросе установить факт злоупотребления анальгетиками и НПВС по поводу мигрени и

остеохондроза позвоночника с корешковым синдромом, наличие никтурии. Для уточнения концентрационной функции показана проба Зимницкого. В дополнение к УЗИ может потребоваться компьютерная томография почек для выявления характерной картины рубцовых изменений и кальциноза в области сосочков.

4. Дифференциальный диагноз следует проводить с хроническим пиелонефритом, хроническим гломерулонефритом латентного типа в стадии ХПН, мочекаменной болезнью, туберкулезом почек.

5. Решающее значение в лечении имеет исключение анальгетиков.

Задача 2

1. Подагра с поражением суставов (острые рецидивирующие артриты), почек (уратная нефропатия — хронический интерстициальный нефрит в стадии начальной почечной недостаточности), гиперурикемия. Рецидивирующая мочевиная инфекция. Единственная левая почка. Нефрэктомия справа по поводу карбункула почки (?).

2. Факторы риска — анальгетики, НПВС, диуретики, голодание, контакт со свинцом, отягощённая наследственность.

3. Отмена фуросемида. Гипопуриновая диета, обильное питьё (периодически ощелачивающее), аллопуринол 100 мг/сут (возможно 50 мг) на фоне приёма нимесулида или колхицина под контролем уровня креатинина крови и мочевой кислоты. Лечение мочевой инфекции после посева мочи с определением чувствительности к препаратам.

Задача 3.

1. Ведущий синдром — синдром канальцевых дисфункций.

2. Хронический тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза (анальгетическая нефропатия) в стадии хронической почечной недостаточности (гиперазотемия, анемия). Обоснование диагноза: из

анамнеза известно, что со школьного возраста страдает мигренью, по поводу которой в течение 40 лет принимает цитрамон по 2–3 таблетки в день. Наличие жажды, полиурии, никтурии, депрессии относительной плотности мочи, щелочная реакция свидетельствуют о развитии у больного синдрома канальцевой дисфункции. Повышение креатинина в сыворотке крови и умеренная анемия позволяют думать о развитии хронической почечной недостаточности. Умеренный мочевого синдром характерен для тубулоинтерстициального нефрита. Обращает на себя внимание бледность кожных покровов с желтушным оттенком, что свойственно анальгетической нефропатии. Данный диагноз подтверждают и выявленные изменения при УЗИ почек — уменьшение их размеров, неровность контуров, уменьшение толщины паренхимы.

Рекомендуемая литература

Основная:

1. Внутренние болезни: учебник. В 2 т. / Под ред. В.С. Моисеева, А.И. Мартынова, Н.А. Мухина. 3-е изд., испр. и доп. 2013. - Т.2. - 896 с.: ил.
2. Батюшин, М.М. Клиническая нефрология. Руководство. / М.М. Батюшин, П.Е. Повилайтите - Элиста : ЗАОр НПП «Джангар», 2009. - 656 с.
3. Основы внутренней медицины / Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев, В. С. Моисеев ; под. ред. В. С. Моисеева. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 888 с.
5. Клиническая фармакология / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР, 2000.- 528 с.
6. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В., Ефремовцева М.А., Моисеев В.С. Биомаркеры острого повреждения почек: современные представления и перспективы. Ж. Терапевтический архив, 2014, №6, с.88-93.
7. Колмаков И.С. Мочекаменная болезнь: Руководство для врачей /И.С.Колпаков. – М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2014. – 368 с. : ил.
8. Миронова О.Ю. Индуцированная контрастными веществами нефропатия. Ж. Терапевтический архив №6, с.90-93, 2013.
9. Наглядная нефрология: учебное пособие для вузов / Крис А. О'Каллагхан ; пер. с англ. Под ред. Е.М. Шилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - 128 с.
10. Нефрология: национальное руководство /под. Ред. Н.А. Мухина. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с. – (Серия «Национальные руководства»).

Дополнительная:

1. Внутренние болезни с основами доказательной медицины и клинической фармакологией [Текст] : руководство для врачей : рек. УМО в качестве учебного пособия / В. С. Моисеев, Ж. Д. Кобалава, С. В. Моисеев; под ред. В. С. Моисеева. - М. : ГЭОТАР Медиа, 2008. - 832 с.
2. Заболевания внутренних органов в амбулаторной практике [Текст] :

- учебное пособие, рек. для системы последипломного образования врачей / Л. И. Аниконова [и др.] ; под ред. В. Г. Радченко. - 2-е изд., перераб. и доп. - СПб. : Диалект : БИНОМ, 2007. - 438 с.
3. Нефрология: учебное пособие для послевузовского образования /под ред. Е.М.Шилова.–М.: ГЭОТАР – Медиа, 2007. – 688с.
4. Нефрология [Текст] : учебное пособие [рек. УМО для системы послевуз. образования врачей] / И. М. Балкаров [и др.] ; под ред. Е. М. Шилова. - 2-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. - 689 с.
5. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: Рук. для практикующих врачей /Н.А.Мухин, Л.В.Козловская, Е.М.Шилов, Н.Б. Гордовская и др.: - М.: Литтерра, 2006. – 896с.
- 6.Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, и профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. Ж. Клиническая нефрология, 2012, №4, с.4-24.
7. Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int* 2012; 2 (Suppl): 1 – 138.
8. Nickolas T. L., Schmidt-Ott K. M., Canetta P. et al. Diagnostic and prognostic stratification in the emergency department using urinary biomarkers of nephron damage: a multicenter prospective cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 246 – 255.
9. Parikh C. R., Coca S. G., Thiessen-Philbrook H. et al. for the TRIBE-AKI Consortium: Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 1748 – 1757.
10. Delanaye P., Cavalier E., Morel J. et al. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units: serum cystatin C versus serum creatinin. *BMC Nephrology* 2014;15:9.