

Лекарственно-индуцированная нефропатия: краткий обзор профилактики, диагностики, лечения

Л.Р. Выхристенко

Витебский государственный медицинский университет, Витебск

Drug-induced nephropathy: a brief overview of prevention, diagnosis, treatment

L.R. Vykhrystsenka

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

Лекарственная нефропатия (ЛН) является частой причиной повреждения почек у амбулаторных и госпитализированных пациентов, поражая примерно 20% взрослого населения. Особенно часто ЛН возникает при лечении пациентов антибиотиками, противовирусными, противоопухолевыми и нестероидными противовоспалительными лекарственными препаратами. Важнейшими компонентами диагностики ЛН являются правильно собранный фармакологический и аллергологический анамнез, оценка факторов риска развития лекарственной нефротоксичности. В статье кратко освещены механизмы развития и клинические фенотипы ЛН, критерии постановки диагноза, принципы ведения пациентов, включая общую профилактику ЛН и предупреждение развития повреждения почек при приёме отдельных лекарственных препаратов.

Ключевые слова

Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек, лекарственная нефропатия, лекарственные препараты, лекарственная нефротоксичность, биомаркеры острого повреждения почек.

Поражение различных компартментов почек (гломерул, канальцев, интерстиция, сосудов), возникающее в результате воздействия лекарственных препаратов (ЛП), приводящее к дисфункции почек, называют лекарственной нефропатией (ЛН) или лекарственным поражением почек. Следует отметить, что в настоящее время не существует общепринятого определения ЛН и установленных диагностических критериев. Однако ЛН является распространённой и серьёзной проблемой, поскольку частота её возникновения составляет у взрослых 14-26%, у детей – 16% [1–3]. Наиболее тяжёлые повреждения почек

Summary

Drug-induced nephropathy (DN) is a common cause of kidney injury in outpatients and hospitalized patients, affecting approximately 20% of the adult population. DN occurs especially often when patients are treated with antibiotics, antiviral, antitumor drugs and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A detailed collection of pharmacological and allergological history and assessment of potential risk factors for drug nephrotoxicity are key to DN prevention and diagnosis. The article briefly covers the mechanisms of development and clinical phenotypes of DN, criteria for diagnosis, principles of patient management, including general prevention of DN and prevention of kidney injury associated with certain medications.

Keywords

Drug-induced acute kidney injury, drug nephropathy, drug nephrotoxicity, biomarkers of acute kidney injury.

лекарственного генеза, к которым относится острое повреждение почек (ОПП), встречаются чаще у госпитализированных пациентов, а в отделении интенсивной терапии доля лекарственно-индуцированного ОПП достигает 60% [4]. Частота повреждения почек ЛП определена их множественными функциями, направленными на поддержание гомеостаза и элиминацию ЛП. Почки в покое получают до 20% от сердечного выброса, подвергаясь таким образом воздействию большого количества циркулирующих ЛП, которое существенно возрастает при повышении скорости доставки крови к почкам.

ЛН может развиваться под действием любого ЛП, многие из которых относятся к группе безрецептурного отпуска. В качестве причинно-значимых ЛП, вызывающих ЛН, наиболее часто выступают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибиотики, противовирусные препараты, диуретики, химиотерапевтические препараты, в том числе ингибиторы иммунных контрольных точек [5].

Большинство ЛП (2/3) выводятся из организма почками путём клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, для чего в канальцах имеется обилие транспортных и ферментных систем. Доказано присутствие отдельных цитохромов в тканях почек, других ферментов, метаболизирующих ЛП (моноаминоксидазы, алкогольные и альдегиддегидрогеназы и др.) [6,7]. Транспортная система почечных канальцев включает транспортёры захвата и выведения органических анионов и катионов, которые экспрессированы преимущественно на эпителиальных клетках проксимальных канальцев. Нарушение функции транспортёров почечных канальцев возникает из-за накопления ЛП или его метаболитов внутри эпителиальных клеток, или конкурентного ингибирования транспортёров вывода. Концентрация ультрафильтрата в канальцах делает их восприимчивыми к воздействию более высоких внутриклеточных концентраций ЛП. Возможна генетическая предрасположенность канальцевых структур (транспортёров и ферментов) к нефротоксическому повреждению из-за возможного полиморфизма генов, кодирующих фармакокинетические процессы.

ЛН нередко диагностируется с опозданием, поскольку её проявления маскируются симптомами основного заболевания, по поводу которого назначается лечение, или накладываются на симптомы уже имеющегося заболевания почек. Трудности раннего распознавания ЛН также сопряжены с отсутствием чётких диагностических критериев и однозначного консенсуса по её диагностике. В связи с этим возрастает значение осведомлённости врачей-клиницистов о факторах риска развития ЛН и методах её профилактики, ранних клинико-лабораторных проявлениях и диагностических методах, что способствует своевременной коррекции терапии и создаёт условия для благоприятных исходов.

Целью работы является обзор литературных данных, посвящённых ключевым моментам диагностики ЛН, рассмотрению подходов к лечению и профилактике данной патологии.

Классификация лекарственных поражений почек

Предложена классификация, основанная на сроках появления и сохранения дисфункции почек по аналогии с классификацией ОПП [2]:

- острые повреждения почек – развиваются от 1 до 7 суток (например, канальцевый некроз, гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, канальцевая обструкция, папиллярный некроз, преренальная (функциональная) острая почечная недостаточность, некротизирующий ангиит);
- подострые – возникают от 8 до 90 суток после воздействия ЛП;
- хроническое поражение почек – развивается в период более 90 суток (гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит, тубулопатии, калийпеническая почка, нефролитиаз, нефрокальциноз, ретроперитонеальный фиброз).

Следует помнить, что острые формы поражений могут со временем принимать хроническое течение.

При ЛН могут поражаться любые структуры почек – канальцы, интерстиций, включая кристаллическую нефропатию, клубочки и сосуды. Поражение может быть комбинированным и захватывать нескольких структур почки [8].

Факторы риска развития ЛН

Факторы риска развития ЛН могут быть связаны непосредственно с ЛП, а также с особенностями пациента (таблица 1). Наиболее часто в клинической практике предрасположенность к поражению почек определяет совокупность этих факторов.

Повреждения почек ЛП часто связаны с длительными курсами лечения и относятся к дозозависимым реакциям типа А, то есть к предсказуемым реакциям, обусловленным фармакологическими свойствами ЛП или его метаболитов, токсичностью, тератогенностью. Вследствие высокого потенциала нефротоксичности некоторых ЛП (аминогликозиды, ванкомицин, колистин, противовирусные, НПВП, иммунодепрессанты и др.) повреждение почек возможно даже при отсутствии у пациента каких-либо дополнительных факторов риска [5]. Потенциально нефротоксичные растительные лекарственные средства (аристолохиевая кислота, различные виды эфедры), а также вредные химические вещества – тяжёлые металлы, растворители, токсины (кадмий, свинец, ртуть, уран, медь, висмут, мышьяк), которые входят в состав биологически активных добавок, средств

Таблица 1. Факторы риска развития лекарственной нефропатии (адаптировано из [9])

Факторы риска, относящиеся к ЛП	Факторы риска, относящиеся к пациенту
<ul style="list-style-type: none"> • Увеличение экспозиции ЛП в почках: длительность лечения (НПВП, неопиодные анальгетики), высокие дозы (витамин С, тетрациклин), внутривенное введение • Высокий потенциал прямой нефротоксичности (аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксины, цисплатин, циклоспорин, анальгетики, рентгеноконтрастные вещества) • Внутри- или внеклеточное накопление ЛП вследствие нарушения метаболизма и транспорта • Иммунные эффекты ЛП (гаптены или полные антигены, формирование ЦИК, Т-клеточная активация, генетическая предрасположенность к реакциям лекарственной гиперчувствительности) • Комбинация нефротоксичных ЛП • Нерастворимые в моче ЛП (декстраны, метотрексат, ацикловир, витамин С) 	<ul style="list-style-type: none"> • Возраст (пожилые люди) • Пол (женский) • Низкая масса тела • Этническая принадлежность • Генные мутации в системе Р450 печени и почек, моноаминоксидазы и др. ферментов, почечных транспортёров • Гипоперфузия почек (сердечная недостаточность, артериальная гипертензия) • Водно-электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гиперкалиемия, гипомагниемия, гипермагниемия, гипокальциемия) • Коморбидные состояния и заболевания (гиповолемия, гипоальбуминемия, острое повреждение почек, хроническая болезнь почек, заболевания печени, сердца, сахарный диабет, злокачественные новообразования, беременность)

Примечание: НПВП – нестероидные противовоспалительные лекарственные препараты, ЛП – лекарственные препараты; ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы.

для снижения массы тела и аюрведических препаратов, нередко приводят к тяжёлым нарушениям фильтрационной функции почек и канальцевой дисфункции. Риск возникновения нефротоксичности, вызванной применением ЛП, существенно возрастает при необоснованном назначении, неправильном подборе дозы или комбинации ЛП, неконтролируемом приёме ЛП пациентами (самолечение) без учёта сопутствующей патологии и противопоказаний.

Реже повреждения почек являются следствием развития побочной реакции типа В. Эти реакции являются непредсказуемыми, непреднамеренными, возникают на ЛП, принимаемые в обычно используемой дозе. Различают генетически обусловленную патологическую реакцию – идиосинкразию, и лекарственную гиперчувствительность, доля которой составляет 20% среди всех нежелательных реакций на ЛП. Лекарственная гиперчувствительность представлена иммунологическими (аллергическими) реакциями и неиммунологическими (псевдоаллергическими/анафилактикоидными; неблагоприятным фармакологическим взаимодействием) [10,11]. Важно отметить, что часто один и тот же ЛП может приводить к развитию реакций типа А или В.

Для практикующего врача важно учитывать, что риск нефротоксичности существенно возрастает при наличии у пациента немодифицируемых факторов – пожилого возраста, генетических

особенностей иммунного ответа на ЛП, генетически детерминированных метаболических нарушений, а также частично модифицируемых факторов риска – коморбидной патологии, острых состояний, приводящих к гипоперфузии почек и метаболическим нарушениям.

Патофизиология лекарственной нефропатии [1, 12, 13]

Выделяют несколько механизмов, лежащих в основе развития ЛН: непосредственное (прямое) повреждение почек ЛП и внепочечное (непрямое) – при вовлечении почек в патологический процесс на фоне лечения коморбидной патологии, ургентных состояний.

Прямое повреждение почек ЛП возникает:

- вследствие нарушения внутриклубочковой гемодинамики с возникновением ОПП;
- вследствие токсического повреждения почечных канальцев с риском развития острого тубулярного некроза;
- с участием воспалительных и иммунных механизмов, приводящих к гломерулонефриту, интерстициальному нефриту;
- вследствие образования нерастворимых кристаллов с последующей обструкцией ими почечных канальцев – кристаллическая нефропатия;
- при повреждении почек, которое сопряжено с токсическим действием миоглобина – рабдомиолиз;

- при активации тромбоцитов, повреждении эндотелия микрососудов, тромботической микроангиопатии.

Внепочечные (непрямые) механизмы развития нефротоксичности ЛП развиваются вследствие:

- гипоперфузии почки на фоне нарушений гемодинамики, снижения объёма циркулирующей крови (гиповолемическая почка, шоковая почка);
- гипокалиемии;
- гепаторенального синдрома;
- внутрисосудистого гемолиза;
- синдрома лизиса опухоли;
- ретроперитонеального фиброза/болезни Ормонда.

Диагностика лекарственной нефропатии

Клинические проявления ЛН различаются в зависимости от механизма повреждающего действия ЛП – почечного (вследствие аллергической реакции, обструктивной и др.) и внепочечного (шоковая почка, гемолитическая, гипокалиемическая и др.), а также от тяжести повреждения почек и фармакологических характеристик применяемых препаратов.

Наблюдаются такие общие симптомы поражения почек, как боль в пояснице (при острой нефропатии); появление отёков (лицо, руки, голени), уменьшение или увеличение диуреза; подъём/снижение артериального давления; макрогематурия; появление или нарастание мочевого синдрома; симптомы интоксикации организма азотистыми соединениями (повышение температуры тела, головная боль, слабость, сонливость, бледность кожи и слизистых оболочек, тахикардия, жажда, сухость во рту, кожный зуд). Симптомы возникают внезапно при остром нарушении функции почек или развиваются постепенно при нарастающей почечной недостаточности на фоне хронической болезни почек (ХБП).

В клинической практике проявления ЛН сочетаются с симптомами основного заболевания пациента, иногда с клиникой лекарственно-индуцированного поражения других органов и систем. В целом, такая комбинация разнообразных симптомов приводит к формированию различных синдромокомплексов, затрудняющих раннюю диагностику нефропатии, особенно если отсутствует настороженность врача в отношении данного побочного действия ЛП.

Поскольку повреждение может происходить в различных структурах почек, включая эндотелий сосудов, клубочки, канальцы и интерстиций, клинические фенотипы ЛН существенно различа-

ются. Международным консорциумом серьёзных нежелательных явлений (International Serious Adverse Events Consortium, ISAEC) выделены 4 клинических фенотипа ЛН: ОПП, гломерулярные нарушения, тубулярные дисфункции, нефролитиаз [2]. Для их стандартизации разработаны первичные и вторичные критерии, основанные на анализе биомаркеров повреждения почек и данных визуализационных методов (ультразвуковое исследование). Сроки развития для лекарственно-индуцированных нефропатий с клиническим фенотипом ОПП, острое заболевание почек и ХБП определены в соответствии с рекомендациями KDIGO [1], (таблица 2). Позднее Izzedine H. и соавт. дополнили классификацию ISAEC фенотипом «острое повреждение сосудов» – тромботическая микроангиопатия, васкулит [8].

Наиболее частыми проявлениями ЛН являются острый интерстициальный нефрит (ОТИН) и острый канальцевый некроз. Несколько реже в клинической практике встречаются лекарственный острый кортикальный некроз, острый или хронический гломерулонефрит, хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН), кристаллическая нефропатия [12].

Острый некроз канальцев проявляется клиникой ОПП, первичным нарушением реабсорбции и вторичным ухудшением фильтрационной функции почек. По патофизиологическому механизму развития выделяют 3 типа канальцевого некроза: ишемический, токсический и пигментный [1,13]. К ЛП, наиболее часто вызывающим острый некроз канальцев, относятся антибиотики (аминогликозиды, ампициллин, цефалоспорины, тетрациклин), витамин С (в дозе более 1 г/сут), бисфосфонаты, ингибиторы кальциневрина, хинин. Причиной острого канальцевого некроза могут быть рентгеноконтрастные вещества, нефротоксический эффект которых зависит от вводимой дозы и особенно выражен у контрастов, имеющих высокую осмолярность.

Острый тубулоинтерстициальный нефрит встречается наиболее часто среди возможных структурных повреждений почек лекарственного генеза.

ОТИН при лёгком и среднетяжёлом повреждении имеет симптомы тубулопатии с полиурией. Характерно повышение сывороточного креатинина, лёгкая протеинурия (до 1 г/сут, но может быть выше при приёме НПВП), незначительная лейкоцитурия, эозинофилурия, макрогематурия, ацидоз, гиперкалиемия (одновременное наличие перечисленного не является обязательным). Симптомы острой воспалительной реакции в

Таблица 2. Клинические фенотипы лекарственной нефропатии (адаптировано из [2])

Фенотип ЛН	Клинические характеристики фенотипа ЛН	Критерии поражения почек ЛП	
		первичные	вторичные
Острое повреждение почек (ОПП)	Острый интерстициальный нефрит (ОТИН) Острый тубулярный некроз (ОТН)	Снижение сывороточного креатинина не менее чем на 50% от его пикового уровня в течение 7 дней после отмены ЛП, или изменения дозы ЛП в течение 2 недель, или повышение уровня сывороточного креатинина, которое проявляется или прогрессирует до 2-й стадии ОПП по шкале KDIGO – в 2,0-2,9 раза больше исходного уровня, произошедшее в течение предыдущих 7 дней	Олигурия: диурез $\leq 0,5$ мл/кг/час в течение ≥ 12 часов, что указывает на 2-ю стадию ОПП Неолигурические проявления в педиатрии: >500 мл/день; 1 мл/кг/час в течение 24 ч. Результаты анализа мочи: зернистые и эпителиальные цилиндры, указывающие на ОТН, эозинофилы в моче, протеинурия Фракционная экскреция натрия $>1\%$ Отрицательные данные УЗИ Клинические симптомы ОТИН: лихорадка, сыпь, боли в суставах
Клубочковое заболевание	Гематурия Протеинурия	Результат биопсии почки, подтверждающий повреждение клубочков (в течение 4 недель после отмены ЛП) и протеинурия, характеризующаяся следующим: минимум 1 г белка в суточном сборе мочи; отношение белка мочи к креатинину $>0,8$; отношение альбумина мочи к креатинину $>0,8$; тест-полоска на белок мочи: 2+ (что указывает на 100-300 мг/дл альбумина мочи) Гематурия, диагностируемая по наличию >50 эритроцитов в поле зрения высокого разрешения	Клиническая картина нефритического или нефротического синдрома Отрицательная культура лейкоцитурии с наличием >50 лейкоцитов в поле зрения под большим увеличением Эритроцитарные или жировые цилиндры в моче
Тубулярная дисфункция	Синдром Фанкони Потеря фосфатов Почечный канальцевый ацидоз Несахарный диабет Синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона	Гипофосфатемия или глюкозурия, подтвержденная анализом мочи с глюкозой 3+ (без диабета), или гиперхлоремический метаболический ацидоз с гипокалиемией, или гиперкалиемией, или несахарный диабет: полиурия >3 л/день; гипернатриемия >155 мэкв/л в нескольких случаях	Фосфатурия: дробное выведение фосфатов $>5\%$; экскреция фосфатов с мочой > 100 мг/день Гипомагниемия: уровень магния в сыворотке $<1,2$ мг/дл Гипоурикемия: уровень мочевой кислоты в сыворотке <2 мг/дл
Нефролитиаз	Кристаллурия Определение камней в почках при ультразвуковом исследовании	Появление симптомов камней в почках следует за приемом ЛП без предшествующего анамнеза нефролитиаза Отсутствие признаков врожденного нефролитиаза При обструктивном нефролитиазе: повышение уровня креатинина в сыворотке крови, которое проявляется или прогрессирует до 2-й стадии ОПП по шкале KDIGO – в 2,0-2,9 раза от исходного уровня, произошедшие в течение предыдущих 7 дней. При не-обструктивном нефролитиазе: анализ мочи с кристаллами	Лабораторная оценка состава выделяемых мочевых камней Анализ электролитов в моче

Примечание: ОПП – острое повреждение почек; ОТИН – острый интерстициальный нефрит; ОТН – острый тубулярный некроз; УЗИ – ультразвуковое исследование, KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) – Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, ЛП – лекарственный препарат.

тубулоинтерстициальной ткани почек могут сопровождаться системными проявлениями в виде высыпаний, артралгии, эозинофилии, увеличения скорости оседания эритроцитов, гипергаммаглобулинемии, но в последнее время всё чаще встречаются малосимптомные ОТИН, особенно у пациентов пожилого возраста [14]. Трансформация ОТИН в ОПП развивается в 3-15% случаев. Перечень ЛП, способных вызвать ОТИН, включает множество ЛП – антибиотики, противовирусные, НПВП, анальгетики, сульфаниламиды, тиазидные диуретики, фуросемид, индапамид, ингибиторы протонной помпы, H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов, ингибиторы иммунных контрольных точек, противосудорожные препараты.

Острый кортикальный некроз чаще всего является результатом перенесённого анафилактического шока на аминогликозиды, амфотерицин В, антиретровирусные препараты, цисплатин, бисфосфонаты, йодсодержащие контрастные вещества.

Хронический тубулоинтерстициальный нефрит лекарственного генеза имеет бессимптомное течение, вследствие чего более чем у 50% пациентов диагностируется на стадии хронической почечной недостаточности. ХТИН характеризуется снижением плотности мочи, гипозостенурией, полиурией, полидипсией, следовой протеинурией (реже протеинурией до 3,5 г/сут), бета-2-микроглобулинурией, абактериальной бактериурией, часто повышением артериального давления, кальцинатами и другими УЗИ-признаками хронических тубулоинтерстициальных поражений почек, и обычно медленно прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации в течение нескольких лет [15].

Частой причиной ХТИН являются неопиодные анальгетики, НПВП, особенно при длительном их применении, которые изменяют внутриклубочковую гемодинамику, отменяя вазоактивное действие простагландинов. Ингибирование продукции простагландинов НПВП приводит к вазоконстрикции афферентных и клубочковых артериол, повышенной задержке натрия и воды, что сопровождается электролитно-гемодинамическими расстройствами с клиникой экстраренальных нарушений – повышением артериального давления, водно-электролитным дисбалансом (повышение уровня калия, метаболический ацидоз). Установлены суммарные дозы неопиодных анальгетиков и НПВС, приводящие к ХТИН, если их приём осуществляется в течение 12 месяцев: метамизол – не менее 500 г, фенацетин – не менее 300 г, диклофенак – не менее 150 г [16–18].

Механизм ауторегуляции внутриклубочкового давления может существенно нарушаться при приёме ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ); блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА), влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Возникающее нарушение клубочковой фильтрации в результате ангиотензин-опосредованной вазоконстрикции выносящей артериолы особенно опасно для пациентов с ХБП, застойной сердечной недостаточностью, при снижении перфузии почек (иАПФ/БРА противопоказаны при двустороннем стенозе почечных артерий) [19]. Продемонстрировано, что совместное назначение НПВП с диуретиками и иАПФ/БРА имеет самую сильную связь с развитием ОПП [20].

Кроме перечисленных ЛП нефротоксическое действие на интерстиций и канальцы почки оказывают ингибиторы кальциневрина, H₂-блокаторы гистаминовых рецепторов, препараты лития, фитосредства с аристолохиевой кислотой, длительный приём которых сопряжён с развитием ХТИН. Как правило, интерстициальное воспаление присутствует на фоне фиброза и склероза клубочков.

Острый гломерулонефрит при ЛН часто проявляется нефритическим или нефротическим синдромом. Морфологически превалируют мембранозный гломерулонефрит, волчаночно-подобный нефрит (класс III/IV/V), может быть верифицирован некротизирующий гломерулонефрит с полулуниями, болезнь минимальных изменений или фокально-сегментарный гломерулосклероз [21]. Для лекарственной гломерулопатии характерна альбуминурия от 30 до 300 мг/сут, или протеинурия >1 г/сут, или протеинурия нефротического уровня (>3 г/сут). При невозможности определения уровня альбуминурии/протеинурии в суточной моче, используется соотношение альбумин/креатинин или белок/креатинин в разовой утренней порции мочи (норма 30 мг/г (3 мг/ммоль) и 150 мг/г (15 мг/ммоль) соответственно). ЛП, потенциально способные вызвать повреждение клубочкового аппарата почек, используются для лечения различных патологических процессов – соединения золота, пеницилламин, НПВП, препараты лития, интерфероны, противовирусные препараты, антибиотики, ингибиторы кальциневрина, диуретики, сыворотки и вакцины (противостолбнячная, противокоревая, антистафилококковая сыворотка, дифтерийно-столбнячная вакцина (АКДС-вакцина), АДС-анатоксин, АДС-М-анатоксин и др.).

Хронический гломерулонефрит часто является исходом острых форм лекарственного гломеруло-

нефрита. Характерен нефротический синдром, реже мочевого синдром, выявляется симптомокомплекс хронической почечной недостаточности в виде азотемии (повышение концентрации в сыворотке крови креатинина, мочевины), дисэлектролитемии (гиперкалиемия). Морфологические формы лекарственного хронического гломерулонефрита представлены мембранозной нефропатией, фокально-сегментарным гломерулосклерозом, болезнью минимальных изменений. Наиболее известными причинно-значимыми ЛП являются соли ртути, анестетики, гидралазин, литий, пропилтиоурацил, НПВП, ингибиторы кальциневрина.

Нефролитиаз, нефрокальциноз, кристаллическая нефропатия могут развиваться при длительном применении антацидов, больших доз витамина С, триамтерена, урикозурических препаратов. В эту категорию попадают противовирусные (ацикловир, индинавир, лопиновир, ритонавир и др.) и противоопухолевые (метотрексат) ЛП, высокие дозы и длительные курсы лечения которыми повышают риск повреждения почек, особенно на фоне ХБП, сердечной недостаточности, гиповолемии. Причиной обструктивной уропатии могут быть миоглобин и другие низкомолекулярные белки, которые осаждаются в просвете канальцев при рабдомиолизе.

До настоящего времени диагностические критерии ЛН не унифицированы. Первичным диагностическим критерием ЛН рекомендовано считать повышение уровня креатинина в сыворотке крови в сравнении с исходным его уровнем (до использования ЛП), в качестве вторичных критериев предлагаются протеинурия, гематурия, нефролитиаз, изменение объема суточной мочи, электролитные нарушения [2]. Мониторинг перечисленных общеклинических показателей, характеризующих функцию почек, является доступным и необходимым во время лечения. С целью верификации диагноза могут быть проведены дополнительные исследования – коагулограмма, проба Реберга, нефробиопсия, использованы лучевые методы диагностики.

Особенно тщательный контроль возможной нефротоксичности ЛП следует осуществлять у пациентов пожилого возраста, с сопутствующими заболеваниями (сахарный диабет, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ХБП и др.), в периоперационном периоде, при нахождении пациента в критическом состоянии.

Важным этапом постановки диагноза ЛН является выявление временной ассоциативной

связи между приёмом ЛП и появлением клинико-лабораторных симптомов повреждения почек, этот период должен составлять не менее 24 часов. Учитываются также особенности метаболизма ЛП, сведения о его нефротоксичности и иммуногенности.

Диагностика лекарственной нефропатии, проявляющейся ОПП

Доля ОПП лекарственного генеза составляет 20-30%. Механизмы ОПП лекарственной этиологии разнообразны – прямое токсическое повреждение тубулярного эпителия и/или клубочков, ишемия почки, иммуноопосредованное воспаление интерстиция, тромботическая микроангиопатия, кристаллурия, обструкция мочевых путей, рабдомиолиз [13]. Патогенетические варианты ОПП представлены преренальной, ренальной и постренальной формами, которые могут пересекаться [1,12,22]. Следует подчеркнуть важность диагностики основного варианта ОПП в определении прогноза и тактики ведения пациента.

Развитие ОПП возможно при остром канальцевом некрозе, остром папиллярном некрозе, остром тубулоинтерстициальном нефрите, гиповолемии, ишемических нарушениях, внутриканальцевой обструкции, гепаторенальном и гемолитико-уремическом синдромах, гемоглобинурической/миоглобинурической нефропатии.

Согласно определению KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes, Инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек) критериями ОПП являются повышение уровня креатинина в сыворотке на $\geq 0,3$ мг/дл (на $>26,5$ мкмоль/л) в течение 48 ч; или увеличение креатинина до $\geq 1,5$ раз от исходного уровня в течение предыдущих 7 дней; или уменьшение объема выделенной мочи $\leq 0,5$ мл/кг/ч в течение 6 часов [1]. В свою очередь на лекарственно-индуцированное ОПП указывает увеличение уровня сывороточного креатинина до 0,5 мг/дл или на 50% и более в течение 24-72 ч на фоне предшествующего приёма ЛП продолжительностью 1-2 суток [3,5].

Раннее выявление и лечение ОПП имеет критическое значение для благоприятного исхода, предупреждения развития и прогрессирования ХБП. Однако общепринятые традиционные лабораторные диагностические критерии ОПП имеют ограничения на ранних стадиях нарушения функции почек – так называемая «слепая зона», что определяет поиск новых качественных и специфических биомаркеров.

Наиболее часто в доклинических и клинических исследованиях используется определение

цистатина С и альбумина в моче – биомаркеров повреждения канальцевого аппарата почек и клубочков. Ранним биомаркером острого повреждения почек является NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – липокалин, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов мочи и сыворотки крови, повышение которого регистрируется на 24-48 часов раньше, чем креатинина [23,24].

Определение уровней цистатина С, альбумина и NGAL внесены в качестве дополнительных лабораторных исследований в республиканский клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым почечным повреждением» [22].

В настоящее время продолжают исследования, оценивающие диагностическую и прогностическую значимость определения как отдельных биомаркеров повреждения почек, так и их комбинаций. В качестве специфичных биомаркеров повреждения различных структур почек рассматриваются провоспалительные цитокины и пептиды сыворотки крови и мочи (таблица 3).

ОПП – термин, выражающий обратимую природу повреждения почек, в том числе и при ЛН, однако в 50-70% случаев ОПП становится причиной летального исхода. Исходом ОПП может быть полное или неполное выздоровление. Рецидивирующие или продолжительные случаи ОПП могут привести к развитию или прогрессированию ХБП с необходимостью проведения заместительной терапии.

Принципы ведения пациентов [1, 2, 5, 12, 13, 22, 25, 26]

Первоочередным действием врача является отмена возможного нефротоксического ЛП, однако, если пациент получает одновременно несколько ЛП, этот выбор затруднён. В случае если отмена всех ЛП невозможна, отменяют последний из назначенных. В большинстве случаев при своевременной отмене ЛП или снижении его дозы симптомы ЛН разрешаются.

Необходимо обеспечить гемодинамический мониторинг, контроль уровня креатинина сыворотки крови, объёма мочи, гликемии, электролитов, кислотно-щелочного состояния.

Всем пациентам с ЛН рекомендовано соблюдение диетического режима – ограничение белка, приём около 2-х литров жидкости в сутки с целью выведения ЛП и его метаболитов.

Лечение ЛН назначают в соответствии с клинико-морфологической формой повреждения почек по общепринятым протоколам. Важным является нормализация волемического статуса и перфузионного давления (инфузионная терапия, антиагреганты, антикоагулянты), коррекция водно-минерального обмена и нарушений кислотно-щелочного равновесия, улучшение почечного кровотока (периферические вазодилататоры, антиагреганты).

При предполагаемом иммунном патогенезе нефропатии используют глюкокортикостероиды в средних и высоких дозах (30-60 мг/сут преднизолона перорально с постепенной отменой после восстановления функции почек, примерно в течение 3-6 недель, в более тяжёлых случаях –

Таблица 3. Потенциальные биомаркеры лекарственной нефропатии (адаптировано из [12])

Локализация сегмента нефрона	Предлагаемый биомаркер
Клубочки (филтрация)	Бета-2-микроглобулин, бета-следовой глобулин
Клубочки (повреждение филтрационного барьера)	Подоцин, нефрин, подокаликсин
Проксимальные канальцы	N-ацетил-D-глюкозаминидаза, ретинол-связывающий белок, белок повреждения почек-1 (KIM-1), белок, связывающий жирные кислоты (FABP), белок-1, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL-1)
Дистальные канальцы	Остеопонтин, белок-1, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов (NGAL-1), кластерин
Тубулоинтерстиций	Интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-18, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1 (MCP-1), тканевой ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP-1), матриксметаллопротеиназы 2 и 9 (MMP2, MMP9), фактор роста соединительной ткани (CTGF), маркеры окислительного стресса: белковые продукты усовершенствованного окисления (AOPP), реактивные вещества тиобарбитуровой кислоты (TBARS), конечные продукты гликирования (AGE), малоновый диальдегид (MDA)

пульс-терапия преднизолоном в дозе 1 г/сут внутривенно до 3-х дней с переходом на пероральный приём). Однако, согласно литературным данным, режимы дозирования глюкокортикостероидов не стандартизированы и широко варьируются.

При гломерулонефрите с нефротическим синдромом проводят компенсацию потери белка, по показаниям – карбогемоперфузию, плазмаферез.

Для лечения тяжёлого поражения почек может потребоваться экстренный гемодиализ/гемофильтрация, плазмаферез, гемосорбция на неспецифических сорбентах, что особенно актуально при имеющейся возможности удаления свободной фракции нефротоксического ЛП из кровотока. При хронических лекарственных поражениях с терминальной стадией ХБП применяется программный гемодиализ и пересадка почек.

При проведении симптоматической терапии возникших нарушений и сопутствующих состояний и заболеваний пациента (например, артериальной гипертензии, сахарного диабета, ишемической болезни сердца и др.) должны быть исключены ЛП, которые могут усилить повреждение почек, и скорректированы дозы всех применяемых пациентом ЛП.

Профилактика лекарственных поражений почек [1, 2, 5, 12, 13, 22, 25, 26]

Профилактика развития ЛН является многоэтапной и предусматривает:

- мероприятия перед назначением ЛП (индивидуализация назначения ЛП с учётом функции почек и печени, коморбидности пациента);
- мониторинг функции почек во время лечения с коррекцией дозировки ЛП при ухудшении функции почек;
- обязательное информирование пациента о возможных нежелательных реакциях на ЛП с предоставлением индивидуального плана действий при их возникновении.

Перед назначением ЛП рекомендуется тщательно собрать аллергологический лекарственный анамнез, фармакологический анамнез, сведения о перечне ЛП, принимаемых пациентом, оценить базовую функцию почек пациента и кумулятивный риск нефротоксичности. По возможности устранить значимые факторы риска нефротоксичности ЛП (например, гиповолемию и/или гипотонию), скорректировать патогенетическую и симптоматическую терапии при заболеваниях печени, артериальной гипертензии, сахарном диабете, сердечной недостаточности, ХБП (например, сокращение длительности применения препарата, снижение используемой дозы).

Для каждого ЛП, планируемого для назначения, необходимо провести оценку нефротоксичности, растворимости, влияния на гемодинамику. Учитывают период полувыведения ЛП (повышается при снижении скорости клубочковой фильтрации) и соотношение терапевтический/токсический диапазон. Выбор дозы ЛП осуществляют согласно инструкции по применению, при необходимости дозу корректируют по скорости клубочковой фильтрации, рассчитанной по формуле Кокрофта-Голта, как правило, если она ниже 60-50 мл/мин на 1,73 м².

Следует избегать полипрагмазии, неблагоприятных комбинаций ЛП, продолжительных курсов лечения, особенно тщательно у пациентов групп высокого риска.

Важным компонентом профилактики ЛН является мониторинг функции почек. Пациент должен быть предупреждён о возможном развитии побочных реакциях ЛП и необходимости своевременного обращения за медицинской помощью при их возникновении.

Принципы профилактики лекарственной нефропатии при приёме НПВП

- Использовать минимальные эффективные дозы НПВП и максимально короткие сроки лечения (3-5 сут.).
- По возможности избегать использования НПВП у пациентов из группы высокого риска. При уровне креатинина >150,2 мкмоль/л препаратом выбора может быть ацетаминофен (парацетамол) или наркотические анальгетики.
- В течение 1-3 недель от начала терапии мониторировать уровни сывороточного креатинина, концентрации калия, натрия, мочевины в сыворотке крови, затем каждые 3-6 мес.
- С осторожностью назначать НПВП одновременно с ЛП, ухудшающими почечную гемодинамику (диуретики, иАПФ/БРА).

Принципы ведения пациентов, принимающих иАПФ или БРА II

- Лечение иАПФ/БРА начинать с низких доз, определяя уровень сывороточного креатинина через каждые 2 недели до его стабилизации и после любого увеличения дозы.
- При повышении уровня сывороточного креатинина более 30% рекомендовано снижении дозы иАПФ/БРА на 50%. В случае сохранения повышенного уровня сывороточного креатинина более 4 недель на фоне минимальной дозы иАПФ/БРА, терапию прекращают.
- иАПФ/БРА отменяют при гиперкалиемии, возникшей при одновременном приёме препа-

ратов калия и калийсберегающих диуретиков, или при гиперкалиемии на фоне ХБП.

Профилактика антибиотик-индуцированной нефропатии

- У пациентов с исходным повышением уровня сывороточного креатинина следует контролировать его уровень ежедневно, а при нормальном исходном уровне каждые 2-3 суток.
- По возможности следует максимально индивидуализировать лечение путём определения концентрации нефротоксичных антибиотиков в плазме крови пациента.
- Приём аминогликозидов осуществлять один раз в день, использовать тобрамицин вместо гентамицина.
- Корректировать дозу ванкомицина в зависимости от расчётной скорости клубочковой фильтрации, поддерживать минимальные концентрации (<15 нг/мл), избегать комбинации ванкомицина с пиперациллином и тазобактамом.

Профилактика контраст-индуцированной нефропатии

- До введения контраста рекомендуется отметить нефротоксические ЛП.
- Для снижения нефротоксичности следует использовать низко- и изомолярные контрасты.
- Перед проведением исследования рекомендовано увеличить гидратацию пациентов путём внутривенного введения изотонических растворов кристаллоидов (хлорида натрия или бикарбоната натрия): 0,9% раствора натрия хлорида 3 мл/кг массы тела в течение 1 часа до введения контраста и 1 мл/кг в час в течение 6 ч после.
- Меньшая доказательная база имеется по использованию ацетилхолина, уменьшающего окислительный стресс, вызванный введением контраста. Рекомендован пероральный приём N-ацетилцистеина в дозе 1200 мг/сут за день до исследования и в день после.
- Профилактика анафилактикоидных (без участия иммуноглобулина класса E) реакций состоит в проведении премедикации с использованием глюкокортикостероидов, антигистаминных ЛП, блокаторов H₂-гистаминовых рецепторов перед введением контрастов.

Заключение

ЛН является достаточно часто встречающимся осложнением, приводящим к острому поражению различных структурных элементов почки, с возможностью хронизации процесса в случае неполного выздоровления, или летального исхода при тяжёлом течении. Многие ЛП, широко используемые в клинической практике, являются нефротоксичными, (например, антибиотики, НПВП, антиконвульсанты, противоопухолевые препараты), другие – потенциально нефротоксичными, особенно для пациентов с факторами риска – ранее диагностированными заболеваниями или состояниями (ХБП, сердечной недостаточностью, сепсисом, анемией, сахарным диабетом, гиповодемией и др.). Наиболее тяжёлые повреждения почек наблюдаются у пациентов, получающих высокие дозы ЛП и длительные курсы, или заведомо неблагоприятные сочетания ЛП. Перед назначением ЛП необходимым является оценка фармакологических свойств, иммуногенности и особенностей метаболизма препарата у конкретного пациента, расчёт стартовой дозы.

Патогенетические механизмы и клинические фенотипы ЛН многообразны, что связано с повреждением различных отделов нефрона или наличием сочетанных повреждений. Часто лекарственное поражение почек протекает бессимптомно, что требует постоянного контроля функции почек с целью ранней его диагностики, основанной в настоящее время на повышении уровня сывороточного креатинина, оценке мочевого осадка, выявлении электролитных нарушений.

Имеется потребность дальнейшего изучения патогенеза, определение диагностической и прогностической значимости современных биомаркеров лекарственно-индуцированного поражения почек, разработка общепринятых рекомендаций по профилактике и диагностике данной патологии. Снижению риска ЛН могут способствовать широкая информированность врачей разных специальностей и пациентов о возможности её развития, внедрение эффективных стратегий прогнозирования повреждения почек.

Литература

1. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int. Suppl.* 2012;2:8–138. doi:10.1038/kisup.2012.8.
2. Mehta RL, Awdishu L, Davenport A, et al. Phenotype standardization for drug-induced kidney disease. *Kidney Int.* 2015;88:226–234. doi:10.1038/ki.2015.115.
3. Siddama A, Suneel IM. Drug induced kidney disease. *Open Acc. J. Toxicol.* 2017;2:555576. PMID: 28575877.
4. Khajavi Rad A, Mohebbati R, Hosseinian S. Drug-induced Nephrotoxicity and Medicinal Plants. *Iran J. Kidney Dis.* 2017;11:169–179. PMID: 28575877.

5. Awdishu L, Mehta RL. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):124. doi:10.1186/s12882-017-0536-3.
6. Momper JD, Nigam SK. Developmental regulation of kidney and liver solute carrier and ATP-binding cassette drug transporters and drug metabolizing enzymes: The role of remote organ communication. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2018;14:561–570. doi:10.1080/17425255.2018.1473376.
7. Kim JY, Bai Y, Jayne LA, et al. A kinome-wide screen identifies a CDKL5-SOX9 regulatory axis in epithelial cell death and kidney injury. *Nat. Commun.* 2020;11:1924. doi:10.1038/s41467-020-15638-6.
8. Izzedine H, Perazella MA. Anticancer drug-induced acute kidney injury. *Kidney Int Rep.* 2017;2(4):504–514. doi:10.1016/j.ekir.2017.02.008.
9. Perazella MA. Pharmacology behind Common Drug Nephrotoxicities. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2018;Dec 7;13(12):1897-1908. doi:10.2215/CJN.00150118. Epub 2018 Apr 5.
10. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus (ICON) on drug allergy. *Allergy – Eur J Allergy Clin Immunol.* 2014;69(4):420–437. doi:10.1111/all.12350.
11. Blumenthal KG, Lai KH, Huang M, et al. Adverse and hypersensitivity reactions to prescription nonsteroidal anti-inflammatory agents in a large health care system. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5:737–743.e3. doi:10.1016/j.jaip.2016.12.006.
12. Lukasz Dobrek A. Synopsis of Current Theories on Drug-Induced Nephrotoxicity. *Life (Basel).* 2023;Feb;13(2):325. Published online 2023 Jan 24. doi:10.3390/life13020325.
13. Смирнов А.В., Румянцев А.Ш. Острое повреждение почек. Часть I. *Нефрология* 2020;24(1):67-95. doi:10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95.
14. Praga M, Sevillano A, Auñón P, et al. Changes in the aetiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30:1472–1479. doi:10.1093/ndt/gfu326.
15. Nishio Y. Drug induced tubulo-interstitial nephritis, new insight for diagnosis. *Sysmex J. Int.* 2021;31:1–6.
16. Fernandez J, Villacorta P, Caravaca F, et al. New challenges in tubulointerstitial nephritis induced by drugs. *Nefrologia (Engl Ed).* 2019;39(4):339–342. doi:10.1016/j.nefro.2019.02.003.
17. Bhandari J, Thada PK, Arif H. Tubulointerstitial nephritis. 2022 Nov 20. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 32491469.7.
18. Eddy AA. Drug-induced tubulointerstitial nephritis: hypersensitivity and necroinflammatory pathways. *Pediatr Nephrol.* 2020 Apr;35(4):547-554. doi:10.1007/s00467-019-04207-9.
19. Jones M, Tomson C. Acute kidney injury and 'nephrotoxins': Mind your language. *Clin. Med.* 2018;18:384–386. doi:10.7861/clinmedicine.18-5-384.
20. Rivosecchi RM, Kellum JA, Dasta JF, et al. Drug class combination-associated acute kidney injury. *Ann. Pharmacother.* 2016;50:953–972. doi:10.1177/1060028016657839.
21. Захарова Е.В., Остроумова Т.М., Клепикова М.В. Лекарственно-индуцированное острое повреждение почек. Безопасность и риск фармакотерапии. 2021;9(3):117-127. doi:10.30895/2312-7821-2021-9-3-117-127.
22. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов (взрослое население) с острым почечным повреждением», утв. Постановление МЗ Республики Беларусь 02.08.2021 № 93.
23. Ostermann M, Zarbock A, Goldstein S, et al. Recommendations on acute kidney injury biomarkers from the Acute Disease Quality Initiative consensus conference: a consensus statement. *JAMA Netw. Open.* 2020. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.19209.
24. Zhang WR, Parikh CR. Biomarkers of Acute and Chronic Kidney Disease. *Annu Rev Physiol.* 2019;Feb 10:81:309-333. doi:10.1146/annurev-physical-020518-114605.
25. Miller DA, Tisdale JE. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists. 2018;41:941–966. ISBN-13: 978-1-58528-530-3.
26. Perazella MA, Rosner MH. Drug-induced acute kidney injury. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2022;17:1220–1233. doi:10.2215/CJN.11290821.

Сведения об авторе

Выхристенко Людмила Ростиславна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики. E-mail: ludros@mail.ru, ORCID: 0000-0002-6149-6973.

Поступила 25.04.2024.