

© М.А.Чемоданова, Н.Д.Савенкова, 2012
УДК 615.099-053.32-06:616.61-001

М.А. Чемоданова¹, Н.Д. Савенкова¹

ОСОБЕННОСТИ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОСТРЫХ ОТРАВЛЕНИЯХ У ДЕТЕЙ

M.A. Chemodanova, N.D. Savenkova

CHARACTERISTICS OF KIDNEYS INJURIES DUE TO ACUTE POISONING IN CHILDREN POPULATION

¹Кафедра факультетской педиатрии Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре литературы обобщены имеющиеся сведения об особенностях повреждения почек при острых отравлениях у детей. Представлены клинические особенности повреждения почек у детей при отравлениях (острый тубулоинтерстициальный нефрит, синдром Фанкони, острая почечная недостаточность). Обсуждены вопросы терминологии и классификации острого повреждения почек (ОПП) у детей по этиологии, патофизиологическим механизмам и степени тяжести (p-RIFLE). Делается заключение о важности внедрения терминологии и классификации ОПП в педиатрическую нефрологическую практику.

Ключевые слова: отравление, нефротоксичность, острое повреждение почек.

ABSTRACT

This review is a synthesis of available data about the features of kidney injury in acute poisoning in children. Clinical features of kidney injury in children with poisoning (acute tubulointerstitial nephritis, Fanconi syndrome, acute renal failure) are presented. The terminology and classification of acute kidney injury (AKI) in children in according to etiology, pathophysiologic mechanisms and severity (p-RIFLE) are discussed. We conclude that the implementation of terminology and classification of AKI in pediatric nephrology practice is very important.

Key words: poisoning, nephrotoxicity, acute kidney injury.

В последние годы увеличилось число детей с повреждением почек при различных отравлениях [1–4]. Особую актуальность проблема острых и хронических отравлений приобрела вследствие накопления в окружающей среде огромного количества различных химических препаратов – около 10 млн наименований ксенобиотиков, искусственно созданных человеком веществ, которых никогда не было в его окружающей среде, поэтому лишенных генетической информации об их естественной детоксикации при отравлениях [5].

Целью обзора литературы является обобщение имеющихся сведений об особенностях повреждения почек у детей при острых отравлениях различной этиологии.

Отравление – патологическое состояние, вызванное нарушением химического гомеостаза, вследствие взаимодействия токсиканта с организ-

мом. В соответствии с принятой в нашей стране терминологией отравлением обычно называют только те состояния, которые вызваны экзогенными токсинами (поступившими в организм извне), а интоксикациями – эндогенными токсинами, т.е. ядами природного белкового происхождения [5]. По Международной классификации болезней (МКБ-10) выделяют отравления лекарственными средствами, медикаментами и биологическими веществами (T36 – T50), а также веществами медицинского назначения (T51 – T65), включающими токсическое действие алкоголя и прижигающих веществ (кислоты, щелочи и пр.) [6].

По данным токсикологического отделения детской городской клинической больницы № 13 им. Н.Ф. Филатова г. Москвы, у детей преобладают отравления лекарственными препаратами – 60,4%, на втором месте отравления алкоголем – 6,9%, на третьем месте – прижигающими веществами – 6,9%, отравления средствами бытовой химии составили 5,9%, наркотическими веществами и тяжелы-

Чемоданова М.А. Санкт-Петербург, Литовская, д. 2, ГБОУ ВПО СПбГПМА, кафедра факультетской педиатрии. Тел.: 8-921-311-38-05; E-mail: chemodanova-mari@mail.ru

ми металлами – по 0,39%, прочие – 6,9% [7]. Среди всех лекарственных отравлений у детей преобладают отравления психотропными препаратами – 41,5% (бензодиазепины – 37%, антидепрессанты – 1,8%, барбитураты – 0,65%, седативные – 2%), затем следуют отравления средствами для лечения ринита – 34,8%, сердечно-сосудистыми препаратами – 15%, НПВП – 4,7%, витаминами и гормональными препаратами – 1,8%, холинолитиками – 0,9%, антибактериальными препаратами – 0,65%, антигистаминными – 0,4% [7].

Частым синдромом при экзогенных отравлениях считают токсическую нефропатию, которая включает в себя нарушение выделительной и гомеостатической функций почек [8]. Высокая частота повреждения почек в результате действия лекарств привела к появлению специальных нозологических групп в МКБ-10: N 14 – тубулоинтерстициальные и тубулярные поражения, вызванные лекарствами и тяжелыми металлами [9].

Уязвимость почек для токсического действия лекарств объясняется следующими причинами: высокой интенсивностью почечного кровотока (25% сердечного выброса), большой площадью поверхности капилляров, наличием в эпителиальных клетках проксимальных канальцев нефрона многочисленных ферментных систем, обеспечивающих большую скорость метаболических и транспортных процессов, выведением большинства токсических метаболитов и лекарств из организма посредством клубочковой фильтрации и канальцевой секреции, нефротоксичностью некоторых лекарственных средств [10].

Нефротоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения почек [11]. Нефротоксичность может проявляться как вследствие прямого действия химических веществ (или их метаболитов) на паренхиму почек, так и опосредованного, главным образом через изменения гемодинамики, кислотно-основного равновесия внутренней среды, массивное образование в организме продуктов токсического разрушения клеточных элементов, подлежащих выведению через почки (гемолиз, рабдомиолиз) [11].

Выделяют два основных типа экзотоксических поражений почек: специфические, отражающие непосредственное повреждающее влияние ряда нефротропных химических веществ на почечный эпителий, и неспецифические, составляющие общую патологию ответной реакции почек на «химическую травму» [8].

Основные механизмы лекарственного повреждения почек: уменьшение и/или нарушение почечного кровотока; аллергические реакции (цитотоксический, иммунокомплексный, реактивный и клеточный механизмы); токсическое повреждение канальцевого эпителия; селективное накопление почками препаратов с нарушением их выведения [1, 12].

Одним из частых клинических проявлений токсической нефропатии у детей является острая почечная недостаточность (ОПН). ОПН – неспецифический синдром, развивающийся вследствие острой транзиторной или необратимой утраты гомеостатических функций почек, обусловленной гипоксией почечной ткани с последующим преимущественным повреждением канальцев и отеком интерстициальной ткани [13].

До последнего времени определение и критерии диагностики ОПН носили произвольный характер, что затрудняло оценку ее распространенности и эффективности лечения. Поэтому с целью унификации терминологии и разработки рекомендаций по оптимизации лечения ОПН в 2000 г. организована рабочая группа Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) (инициатива качества острого диализа), которая ввела новый термин «острое повреждение почек» (ОПП), разработала классификацию ОПП у взрослых, при этом ОПП рассматривалось как понятие более широкое, чем собственно ОПН. [14, 15]. Терминология и классификация приняты на 2-й Международной консенсус-конференции группы ADQI и опубликованы в 2004 г. [16]. В основу принятой классификации ОПП положены градации его тяжести, а сама классификация получила название RIFLE, образованное первыми буквами каждой из последовательно выделенных стадий ОПП: риск (Risk), повреждение (Injury), недостаточность (Failure), потеря (Loss), терминальная почечная недостаточность (End stage renal disease) [16]. В 2004 г. создано Сообщество экспертов различных специальностей – Acute Kidney Injury Network (AKIN), которое проводит дальнейшую разработку проблемы ОПП. Первые результаты деятельности данного сообщества опубликованы в 2007 г., согласно заключению экспертов AKIN: ОПП – быстрое (в течение 48 ч.) снижение функции почек, которое в настоящее время определяется как нарастание абсолютных значений сывороточного креатинина на 26,4 мкмоль/л или более относительно повышении концентрации сывороточного креатинина, равном или большем 50% (в 1,5 раза от базального уровня), или снижении объема мочи (документированная олигоурия при ди-

Таблица 1

Классификация ОПП по степени тяжести у детей (pRIFLE)
[Akcan-Arikan A., Zappitelli M., Loftis L.L. et al., 2007]

Класс	Клубочковая фильтрация	Диурез
Risc/риск	↓ рКФ на 25%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч ≥ 8 ч
Injury/повреждение	↓ рКФ на 50%	Диурез < 0,5 мл/кг/ч ≥ 16 ч
Failure/недостаточность	↓ рКФ на 75% или рКФ < 35 мл/мин/1,73 м ²	Диурез < 0,3 мл/кг/ч ≥ 24 ч или анурия ≥ 12 ч
Loss/потеря функции	Персистирующая ≥ 4 нед ОПН	
End stage/терминальная ПН	Персистирующая ≥ 3 мес ОПН	

урезе менее 0,5 мл/кг массы тела/ч в течение 6 ч) [17]. Классификация ОПП адаптирована для детей (табл. 1) [18].

В отличие от классификации RIFLE у взрослых для оценки тяжести ОПП у детей берется расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) по формуле Шварца (рСКФ= $k \times \text{рост, см} / \text{сывороточный креатинин}$), а не напрямую креатинин плазмы, а также отличием является учет диуреза за 8 и 16 ч (у взрослых пациентов за 6 ч) [18].

Таблица 2

Классификация ОПП у детей по этиологии
[Andreoli S. P., 2009]

Преренальная почечная недостаточность	- Снижение истинного внутрисосудистого объема - Снижение эффективного внутрисосудистого объема
Заболевания почек	- Острый канальцевый некроз (вазомоторная нефропатия) - Гипоксические/ишемические инсульты - Лекарства - Токсины (эндогенные токсины – гемоглобин, миоглобин; экзогенные токсины – этиленгликоль, метанол) - Мочеислая нефропатия и синдром лизиса опухоли - Интерстициальный нефрит, вызванный лекарствами или идиопатический - Гломерулонефриты - Сосудистые повреждения - Тромбоз почечной вены - Тромбоз почечной артерии - Кортикальный некроз - Гемолитическо-уремический синдром - Гипоплазия/дисплазия с или без обструктивной уропатией - Идиопатическая - При внутриутробном воздействии нефротоксичных препаратов - Наследственные заболевания почек - Аутосомно-доминантный поликистоз почек - Аутосомно-рецессивный поликистоз почек - Синдром Альпорта - Серповидно-клеточная анемия - Ювенильный нефронофтиз
Постренальная недостаточность	- Обструкция в единственной почке - Двусторонняя обструкция мочеточников - Обструкция уретры - Разрыв мочевого пузыря

Среди взрослого населения распространенность всех ОПП – 209 на 1 млн (0,02%), и чаще всего причинами ОПП являются гемодинамические нарушения и нефротоксичность [19]. Распространенность ОПП, индуцированного приемом нефротоксичных препаратов, достигает 7%, в стационарах 20% всех ОПП у взрослых пациентов индуцировано лекарствами [3, 8]. В педиатрии распространенность ОПП изучена недостаточно, по данным авторов, частота ОПП у детей, находящихся в отделениях интенсивной терапии, от 8 до 30%, и количество детей с ОПП увеличивается [20–23]. Наиболее часто ОПП развивается у детей, перенесших хирургическое вмешательство на сердце, родившихся в тяжелой асфиксии, а также у недоношенных детей [23, 24]. Согласно нашим данным, токсическая нефропатия при отравлениях у детей характеризуется развитием ОПП в 54,7% [25].

Клиническая картина ОПП неспецифична, определяется, главным образом, клинической симптоматикой заболевания, явившегося его причиной. По этиологии ОПП у детей разделяют на преренальные, ренальные и постренальные (табл. 2) [22].

Г.А. Porter (2003) классифицировал различные лекарственные препараты, основываясь на патофизиологических механизмах развития ОПП (табл. 3) [26].

К преренальным причинам ОПП при отравлениях относятся: избыточная потеря внеклеточной жидкости со снижением внутрисосудистого объема вследствие приема диуретиков; системная вазодилатация при приеме антигипертензивных препаратов, радиоактивных препаратов, анестетиков, при лечении препаратами интерферона, интерлейкина 12, при приеме высоких доз любых препаратов; спазм сосудов почек при ингибции синтеза простагландинов (при использовании нестероидных противовоспалительных препаратов), использовании α -адреномиметиков; дилатация эфферентных артериол, обусловленная действием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [14, 22, 27].

Таблица 3

**Классификация лекарственных препаратов, вызывающих ОПП,
по патофизиологическим механизмам**
[Porter G.A., Palmer B.F., Henrich W.L., 2003]

Вид почечного повреждения	Лекарства, вызывающие ОПП
Преренальная причины ОПП	НПВП, ингибиторы АПФ, циклоспорин А, норэпинефрин, антагонисты рецепторов ангиотензина-II, диуретики, интерлейкины, кокаин, митомицин-С, такролимус, эстроген, хинин
Острый канальцевый некроз	Антибиотики: аминогликозиды, цефалоспорины, амфотерицин В, рифампицин, ванкомицин, фоскарнет, пентамидин, НПВП, глафенин, рентгеноконтрастные препараты, ацетаминофен, циклоспорин А, цисплатин, иммуноглобулины, декстран, мальтоза, маннитол, сахароза, тяжелые металлы
Острый интерстициальный нефрит	Антибиотики: цiproфлоксацин, метициллин, бензилпенициллин, ампициллин, цефалоспорины, оксациллин, рифампицин, НПВП, в том числе глафенин, ацетилсалициловая кислота, напроксен, фенпрофен, фенилбутазон, пироксикам, толметин, зомепирак, рентгеноконтрастные препараты, сульфаниламиды, тиазиды, фенитоин, фуросемид, аллопуринол, циметидин, омепразол, фениндион
Канальцевая обструкция	Сульфаниламиды, метотрексат, метоксифлуран, глафенин, триамтерен, ацикловир, этиленгликоль, ингибиторы протеаз
Гиперчувствительные ангииты	Бензилпенициллин, ампициллин, сульфаниламиды
Тромботическая микроангиопатия	Митомицин С, циклоспорин А, оральные контрацептивы

К ренальным причинам ОПП при отравлениях относятся: острый канальцевый некроз, острый интерстициальный нефрит.

Острый канальцевый некроз (острый тубуло-некроз) занимает первое место среди всех причин ОПП, составляя 70% (выделяют ишемический и токсический тубулонекроз). Токсический канальцевый некроз составляет 20% случаев ОПП, возникает в результате воздействия лекарственных средств, экзо- и эндогенных токсинов, в том числе органических пигментов [28]. Проявляется клинической картиной острой почечной недостаточности. Развивается чаще всего на фоне лечения антибиотиками из группы аминогликозидов, в основном гентамицином и канамицином [29]. Аминогликозиды не метаболизируются, фильтруются и частично реабсорбируются в клетках проксимальных канальцев, вызывают митохондриальные нарушения, увеличивают количество свободных радикалов, способствуют перекисному окислению липидов. Они также могут снизить клубочковую фильтрацию и стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток и апоптоз, уменьшая тотальное количество клеток [29]. Новорожденные дети имеют более высокий риск аминогликозид-индуцированной нефротоксичности [30]. При остром канальцевом некрозе, вызванном аминогликозидами, яркие клинические проявления отсутствуют. Наблюдается умеренная олигурия, гипостенурия с потерей натрия с мочой, минимально выражен мочевои синдром (следовая протеинурия, микрогематурия), нередко сочетается с поражением внутреннего уха и потерей слуха. Почечная недостаточность нарастает

относительно медленно, как правило, обратима после отмены препарата [31].

Также к острому канальцевому некрозу у детей могут приводить и β -лактамы антибиотиков. Нефротоксичность возникает в основном при использовании цефалоспоринов первого поколения и карбапенемов, которые экскретируются, при этом в эпителии канальцев под влиянием монооксигеназной системы могут образовываться эпоксиды, повреждающие мембраны эпителиальных клеток канальцев почек [3, 31]. Нефротоксичность β -лактамов может быть также результатом реакций гиперчувствительности, в этих случаях для лечения используются глюкокортикоиды [32]. Известно о случаях цефтриаксон-индуцированного гемолиза и нефролитиаза, осложненного ОПП [33]. Макролидные антибиотики сами по себе не вызывают нефротоксического действия, но они могут усиливать нефротоксичность других лекарств, особенно это важно учитывать при назначении ингибиторов кальцинеина [34]. Нефротоксичность амфотерицина В составляет 20–80% в исследованиях у взрослых пациентов и детей [35]. Но, несмотря на это, амфотерицин В все еще препарат выбора при лечении системных микозов. Препарат оказывает прямой токсический эффект на клетки проксимальных канальцев почек, что приводит к острому канальцевому некрозу, вызывает выраженную вазоконстрикцию и снижение почечного кровотока. В отличие от других лекарственно индуцированных ОПП при воздействии амфотерицина В у большинства пациентов также развивается дистальная тубулопатия [36].

Таблица 4

**Особенности клинической картины тубулоинтерстициального нефрита
в зависимости от уровня поражения нефрона**
[Toto KD, 1990; Alon US, 2009]

Отдел нефрона	Функциональные нарушения	Клинические проявления
Проксимальный каналец	Снижение реабсорбции HCO_3^- , PO_4^- , аминокислот, мочевой кислоты и глюкозы	Синдром Фанкони, гиперхлоремический метаболический ацидоз, полиурия, гипокалиемия
Петля Генле	Нарушение реабсорбции NaCl , снижение реабсорбции магния	Полиурия (полидипсия), гипокальциемия, гипокалиемия, гипомагниемия
Дистальный каналец	Нарушение реабсорбции NaCl , калия и секреции водородных ионов	Гиперкалиемия, гиперхлоремический метаболический ацидоз, гипонатриемия, гипокалиемия
Собираательный каналец	Нарушение реабсорбции воды	Нефрогенный несахарный диабет

Ведущей причиной развития острого интерстициального нефрита (ОИН) у детей являются медикаменты (71%) [37]. Чаще всего ОИН вызывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), антибактериальные препараты, противосудорожные препараты, диуретики [38], антикоагулянты, препараты, содержащие соли золота, лития, витамин D [39], но список потенциально опасных для развития ОИН препаратов намного шире [40]. В клинической картине ОИН важное место занимают канальцевые расстройства с преимущественным поражением того или иного отдела нефрона [41]. Классическая клиническая триада ОИН – лихорадка, эозинофилия и сыпь в настоящее время встречается редко – менее 30% пациентов [37, 40]. Особенности клинической картины ОИН у детей приведены по K.D. Toto (1990), U.S. Alon (2009) в табл. 4 [38].

Развитие ренального синдрома Фанкони диагностируют у детей при отравлении солями тяжелых металлов (свинец, кадмий, ртуть), при побочном действии лекарств (тетрациклин, гентамицин, стрептомицин), при воздействии химикатов (лизол) [41].

Наиболее сильное повреждающее действие на тубулоинтерстициальную ткань оказывают НПВП (салицилаты, индометацин, напроксен, диклофенак и др.) [42]. Развитие токсической нефропатии при воздействии НПВП зависит от конкретного препарата, дозы, длительности приема и состояния здоровья пациента [43]. В литературе описано развитие ОПН у детей при использовании ингибиторов циклооксигеназы-1: напроксена, дипирона, диклофенака, ибупрофена, парацетамола, кеторолака [44, 45]. Кроме того, есть сообщения о развитии ОПН у детей, получавших в качестве терапии ингибитор циклооксигеназы-2 – рофекоксиб [46]. В настоящее время несколько тяжелых случаев необратимой почечной недостаточности описаны у новорожденных, получавших индометацин пренатально или в первые дни жизни для закрытия артериального протока [47].

Главный механизм действия НПВП – угнетение синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования фермента циклооксигеназы [48]. При эуволемии простагландины оказывают незначительный эффект на почечную гемодинамику. При гиповолемии в почках стимулируется продукция простагландинов, они противодействуют вазоконстрикции, уменьшая прегломерулярное сопротивление и таким образом поддерживая почечную перфузию и клубочковую фильтрацию [49]. Этот защитный механизм нарушается при угнетении синтеза простагландинов НПВП, что приводит к снижению почечного кровотока, к развитию острой почечной вазоконстрикции, ишемии мозгового слоя и к ОПН [50].

ОИН, индуцированный НПВП, характеризуется мочевым синдромом (изолированная протеинурия или протеинурия и гематурия, лейкоцитурия при стерильных посевах мочи), развитием 4-го типа почечного канальцевого ацидоза, ОПН, мембранозной нефропатии [39]. Протеинурия, достигающая уровня нефротического синдрома, встречается в 70% случаев ОИН, вызванного НПВП, чаще развивается у пациентов, длительно получающих НПВП, как правило, обратима после отмены препарата [50]. Папиллярный некроз является наименее распространенным видом НПВП-индуцированной почечной токсичности, но в отличие от других типов он необратим [43]. Все почечные синдромы, возникающие при воздействии НПВП, A.Whelton (2000) систематизировал в единую таблицу (табл. 5) [51].

У большинства детей, получающих терапевтические дозы НПВП коротким курсом, не отмечено токсической нефропатии. Риск почечной токсичности возникает при назначении НПВП детям с гиповолемией (обезвоживанием), детям с хроническим заболеванием почек и при использовании НПВП в комбинации с другими нефротоксичными препаратами [3].

По нашим данным, причиной поражения почек у детей являются отравления метамизолом, аце-

Таблица 5

Почечные эффекты НПВП [Whelton A., 2000]

Синдромы	Механизмы	Факторы риска	Лечение
Задержка натрия и отеки	↓ простагландинов, ↓ почечного кровотока, ↓ скорости клубочковой фильтрации, ↑ реабсорбции хлоридов	Заболевания печени и почек, гипертензия, использование диуретиков, сахарный диабет, кровообращения компромисс, обезвоживание, пожилой возраст	Прекратить использование НПВП
Гиперкалиемия	↓ простагландинов, ↓ активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ↓ выведения калия с мочой	Болезни почек, застойная сердечная недостаточность, 2-й тип сахарного диабета, множественная миелома, использование добавок с калием, калий-сберегающих диуретиков, ингибиторов АПФ	Прекратить использование НПВП, избегать использование индометацина у пациентов из групп риска
Острая почечная недостаточность	↓ простагландинов, ↓ почечного кровотока, ↓ скорости клубочковой фильтрации, гемодинамические нарушения	Застойная сердечная недостаточность, болезни печени, почек, использование диуретиков, пожилой возраст, обезвоживание, СКВ, шок, сепсис, гиперренинемия, гипертальдостеронемия	Прекратить использование НПВП, диализ, стероиды при необходимости
Протеинурия, интерстициальный нефрит	Увеличение, активация лимфоцитов, вероятно, через синтез лейкотриенов, влияющих на клубочковую и перитубулярную проницаемость	Использование фенопрофена, возможно женский пол, пожилой возраст	Прекратить использование НПВП, диализ, стероиды при необходимости
Почечный папиллярный некроз	Прямая токсичность, ↓ простагландинов	Большие дозы НПВП, дегидратация	Прекратить использование НПВП, регидратация

тилсалициловой кислотой, цитрамоном, кеторолаком, нимесулидом, ибупрофеном, индометацином в 26,5% случаев, частота развития ОПП у этих пациентов составила 59% [25].

К острому интерстициальному нефриту и к падению СКФ может привести использование антагонистов рецепторов ангиотензина-II и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) [3]. Почечные гемодинамические эффекты АПФ возникают в результате блокады ренин-ангиотензиновой системы [52]. У пациентов с двусторонним стенозом почечных артерий, со стенозом почечной артерии в единственной почке, в терминальной стадии хронической почечной недостаточности, с застойной сердечной недостаточностью, особенно при гиповолемии (прием диуретиков, нефротический синдром), поддержание СКФ значительно зависит от ангиотензин-опосредованной эфферентной вазоконстрикции [53]. В случае назначения лечения ингибиторами АПФ и/или антагонистами рецепторов ангиотензина II необходимо наблюдение за почечной функцией и артериальным давлением. Лечение должно быть начато с низких доз, затем постепенно увеличивая их. Необходимо избегать одновременное использование НПВП, так как в этих ситуациях афферентная вазоконстрикция (торможение синтеза простагландинов НПВП) в комбинации с эфферентной вазодилатацией (ингибиторами АПФ) может приводить к снижению СКФ [3].

Нефротоксичность – самый существенный неблагоприятный эффект ингибиторов кальцинейри-

на [11]. Мишенями токсического воздействия циклоспорина являются почечное микроциркуляторное русло и структуры тубулоинтерстиция. Генерализованная вазоконстрикция внутрипочечных артериол – одно из наиболее клинически значимых последствий назначения ингибиторов кальцинейрина. Одним из наиболее ярких проявлений дисфункции почечных канальцев является гиперкалиемия. Персистирующая констрикция афферентной и эфферентной артериол почечного клубочка обуславливает снижение СКФ [55]. Патогенез острой нефропатии, индуцированной ингибиторами кальцинейрина, подразумевает вовлечение гломерулярных эндотелиоцитов с нарушением их функции, интенсивную эндотелиальную продукцию медиаторов вазоконстрикции (эндотелина-1, ангиотензина II), усиливающих вазоспазм, почечное сосудистое сопротивление и тканевую гипоксию. Ухудшение внутрипочечной гемодинамики, развивающееся в условиях индуцированной циклоспорином гиперпродукции ангиотензина II и эндотелина-1, обусловлено в основном их констрикторным действием на приносящие артериолы почечного клубочка [55]. Под действием циклоспорина гломерулярные эндотелиоциты начинают продуцировать тромбоксан В2, поэтому развивается почечная тромботическая микроангиопатия [56]. Под действием ингибиторов кальцинейрина описано развитие гемолитико-уремического синдрома (ГУС) [56].

Острая циклоспориновая нефропатия может развиваться через несколько часов после приема

циклоспорина, но является обратимой в отличие от хронической циклоспориновой нефропатии, при которой развиваются структурные повреждения почечной ткани [3]. Клинически острая циклоспориновая токсичность представлена как ОПП, ГУС, как задержка восстановления почечной функции после почечной трансплантации, как бессимптомное увеличение креатинина и калия сыворотки [3].

V. Fanos, L. Cuzzolin (2008) рекомендуют 10 практических правил для предотвращения лекарственно-индуцированного почечного повреждения [10].

1. Не использовать нефротоксичные препараты, если есть альтернатива.

2. Не использовать нефротоксичные препараты у пациентов из групп риска (хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, сепсис, дегидратация).

3. Выбирать менее нефротоксичные соединения.

4. Использовать корректные дозы препаратов и терапевтический мониторинг лекарственных препаратов, если требуется.

5. Не использовать сопутствующие нефротоксичные препараты.

6. Ограничивать длительность лечения.

7. Выявлять как можно раньше поражение почек.

8. Отменять лекарственный препарат, если возникло поражение почек.

9. Соблюдать осторожность при использовании новых препаратов в педиатрии.

10. Корректировать дозу и/или интервал дозирования у пациентов с почечной недостаточностью.

Почки, как главный экскреторный орган, являются мишенью многих ксенобиотиков [5]. Из-за несовершенства методов диагностики трудно говорить об истинной распространенности патологии почек, связанной с действием ксенобиотиков. По данным литературы, разные токсичные агенты могли сыграть роль этиологического фактора в 5–20% случаев интерстициального нефрита, в 8% – пиелонефрита, в 20% – причина ОПН [57]. Дети оказываются наиболее незащищенными к воздействию тяжелых металлов в связи с их приближенностью к окружающей среде обитания и недостаточной функциональной зрелостью органов защиты [57]. Высокой нефротоксичностью обладают такие металлы, как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, железо, висмут, бор, литий, что связано с их способностью депонироваться в паренхиматозных органах, особенно в корковом веществе почки, и медленном выведении из организма. Воздействуя на разные участки нефрона, металлы могут вызывать интерстициальный нефрит, гломерулопа-

тии. Развитие гломерулопатии характерно для действия солей ртути и препаратов золота. Поражение почечных канальцев возникает на ранних стадиях интоксикации свинцом, кадмием, литием, бором, поражение почечного интерстиция – на поздних этапах воздействия кадмия, свинца, лития [39, 57].

Представленный обзор литературы показывает, что этиологическая структура и клинические проявления острых отравлений с поражением почек многообразны. Многие вопросы актуальной проблемы ОПП при отравлениях у детей еще не нашли своего окончательного решения. Внедрение в педиатрическую нефрологию терминологии и классификации ОПП у детей с острыми отравлениями по p-RIFLE следует считать, безусловно, прогрессивным и практичным. Выражаем надежду на то, что публикация привлечет внимание педиатров-нефрологов к этой проблеме.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лозинский ЕЮ, Шмыкова ИИ, Лозинская ЛМ, Елисева ЕВ. Лекарственная нефропатия. *Тихоокеанск мед журн* 2005; 2: 5-10
2. Гоженко АИ. Патогенез токсических нефропатий. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2006; 2 (4): 9-15
3. Patzer L. Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 2159-2173
4. Sekine T, Endou H. Children's toxicology from bench to bed-drug-induced renal injury (3): Drug transporters and toxic nephropathy in childhood. *J Toxicol Sci* 2009; 34 (2): 259-265
5. Лужников ЕА, Суходолова ГН. Предмет и задачи клинической токсикологии. В: Лужников ЕА, Суходолова ГН. *Клиническая токсикология: учебник, 4-е изд.* ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2008; 24-49
6. МКБ-10. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Выпуск издания на русском языке.* Медицина, 1995, 1 (2); 325-344
7. Лужников ЕА, Суходолова ГН. Педиатрическая токсикология. В: Лужников ЕА, Суходолова ГН. *Острые отравления у взрослых и детей.* Эксмо, М., 2009; 31-44
8. Лужников ЕА, Суходолова ГН. *Токсическое поражение печени и почек. В: Клиническая токсикология: учебник, 4-е изд.* ООО «Медицинское информационное агентство», М., 2008; 302-338
9. МКБ-10. *Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр. Выпуск издания на русском языке.* Медицина, 1995, 1 (2); 9-10
10. Fanos V, Cuzzolin L. Causes and manifestation of nephrotoxicity. In: Geary DF, Schaefer F., eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby/Elsevier, Philadelphia, 2008; 1003-1016
11. Куценко СА. Нефротоксичность. В: Куценко СА. *Основы токсикологии.* Б.и., СПб, 2002; 659-672
12. Вербицкий ВИ, Малоч АВ. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Таболин ВА, Бельмер СВ, Османов ИМ, ред. *Нефрология детского возраста.* Ид. Медпрактика-М, М., 2005; 288-305
13. Папаян АВ, Цыбульский ЭК, Панков ЕА. Острая почечная недостаточность. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста: Руководство для врачей.* Левша, СПб., 2008; 508-533
14. Томилиа НА, Подкорытова ОЛ. Острая почечная недостаточность. *Нефрология и диализ* 2009; 11 (1): 4-20

15. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18
16. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. (the ADQI workgroup). Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Crit Care* 2004; 8: 204-212
17. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11 (2): R31
18. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028-1035
19. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811-818
20. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 96-101
21. Andreoli SP. Acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 183-188
22. Andreoli SP. Acute kidney injury in children. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 253-263
23. Chan JC, Williams DM, Roth KS. Kidney failure in infants and children. *Pediatr Rev* 2002; 23: 47-60
24. Andreoli SP. Acute renal failure in the newborn. *Semin Perinatol* 2004; 28: 112-123
25. Чемоданова МА, Савенкова НД, Минченко СИ, Кошелева ЛН. Нефротоксичность как причина поражения почек у детей. *Материалы Российского форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»*. СПб., 2011: 155-156
26. Porter GA, Palmer BF, Henrich WL. Clinical relevance. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Kluwer Academic, Dordrecht, 2003; 3-20
27. Zappitelli M, Goldstein SL. Acute Kidney Injury: General Aspects. In: Kiessling SG, Michael JG, Somers JG, eds. *Pediatric Nephrology in the ICU*. Springer, 2009; 85-99
28. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: A multinational multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813-818
29. Dillon JJ. Nephrotoxicity from antibacterial, antifungal, and antiviral drugs. In: Molitoris BA, Finn WF, eds. *Acute renal failure: a companion to Brenner and Rector's the kidney*. Saunders, Philadelphia, 2001; 349-364
30. Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86-98
31. Jones DP, Chesney RW. Nephrotoxins. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric nephrology*, 6th ed. Springer, 2009; 1275-1296
32. Tong JE, Howell DN, Foreman JW. Drug-induced granulomatous interstitial nephritis in a pediatric patient. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 306-309
33. Mohkam M, Karimi A, Gharib A et al. Ceftriaxone associated nephrolithiasis: a prospective study in 284 children. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 690-694
34. Страчунский ЛС, Козлов СН. Нежелательные эффекты. В: Страчунский ЛС, Козлов СН. *Макролиды в современной клинической практике*. Русич, Смоленская государственная медицинская академия, 1998; 30-34
35. Bates DW, Su L, Yu DT et al. Correlates of acute renal failure in patients receiving parenteral amphotericin B. *Kidney Int* 2001; 60: 1452-1459
36. Deray G. Amphotericin B nephrotoxicity. *J Antimicrob Chemother* 2002; 49 (1): 37-41
37. Baker RJ, Pusey CD The changing profile of acute tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 9(1): 8-11
38. Alon US. Tubulointerstitial nephritis. In: Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, eds. *Pediatric nephrology* 6th ed. Springer 2009; 1081-1098
39. Папаян АВ, Овсянникова ЕМ, Савенкова НД, Кошелева ЛН. Тубулоинтерстициальный нефрит. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 431-440
40. Verghese PS, Luckritz KE, Eddy AA. Interstitial nephritis. In: Geary DF, Schaefer F, eds. *Comprehensive pediatric nephrology*. Mosby Elsevier, Philadelphia, 2008; 527-538
41. Савенкова НД, Папаян АВ, Левиашвили ЖГ. Наследственный синдром Де Тони-Дебре-Фанкони. В: Папаян АВ, Савенкова НД. *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 208-218
42. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. Нарушения функции почек, вызываемые лекарственными средствами. В: Михайлов ИБ, Маркова ИВ *Медикаментозные осложнения и пути их устранения*. ДИЛЯ, СПб., 2004; 260-270
43. Whelton A, Sturmer T, Porter GA. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical nephrotoxins: Renal injury from drugs and chemicals*, 2nd ed. Kluwer Academic, Dordrecht, 2003; 280-306
44. Krause I, Cleper R, Eisenstein B, Davidovits M. Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1295-1298
45. Михайлов ИБ, Маркова ИВ. Нестероидные противовоспалительные средства. В: Михайлов ИБ, Маркова ИВ. *Лекарственные средства в педиатрии*. Медицинское издательство, СПб., 2002; 100-110
46. Fletcher JT et al. Nephrotoxicity with cyclooxygenase 2 inhibitor use in children. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 1893-1897
47. Benini D, Fanos V, Cuzzolin L, Tato L. In utero exposure to nonsteroidal anti-inflammatory drugs: neonatal renal failure. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 232-234
48. John CM, Shukla R, Jones CA. Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child* 2007; 92: 524-526
49. Batlouni M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(4): 556-563
50. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis. *Kidney Int* 2001; 60: 804-817
51. Whelton A. Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAID analgesics. *Am J Ther* 2000; 7: 63-74
52. Remuzzi G, Ruggenenti P. Overview of randomised trials of ACE inhibitors. *Lancet* 2006; 368: 555-556
53. De Jong PE. Angiotensin I converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists. In: DeBroe ME, Porter GA, Bennett WM, Verpooten GA, eds. *Clinical nephrotoxins*, 2nd ed. Kluwer Academic, Dordrecht, 2003; 325-338
54. Lucini D, Milani RV, Ventura HO et al. Study of arterial and autonomic effects of cyclosporine in humans. *Hypertension* 2000; 35: 1258-1263
55. De Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 333-346
56. Davies DR, Bittmann I, Pardo J. Histopathology of calcineurin inhibitor-induced nephrotoxicity. *Transplantation* 2000; 69: 11-13.
57. Кузнецова ЕГ, Шилиев PP, Громова ОА, Фадеева ОЮ. Токсичные микроэлементы и их роль в развитии нефропатии у детей. *Нефрология* 2007; 11(2): 31-38

Поступила в редакцию 10.02.2012 г.

Принята в печать 24.02.2012 г.