

ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК В КЛИНИКЕ ТОКСИКОЛОГИИ

Кузнецов О.А.^{1,2}, Шилов В.В.^{1,2}, Федоров А.В.¹

¹Государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт скорой помощи им. И.И. Джанелидзе, 192242, Санкт-Петербург,

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

Министерства здравоохранения Российской Федерации, 191015, Санкт-Петербург

Kuznetcov_dr@inbox.ru

Резюме. Введение. Острое повреждение почек (ОПП) является одним из осложнений у пациентов с острыми отравлениями, которое утяжеляет состояние и влияет на исход острой химической травмы. *Материалы и методы.* Проведен анализ 203 случаев развития ОПП у пациентов с острыми отравлениями. Систематизированы данные о причинах развития ОПП в клинике токсикологии. *Результаты.* Выявлено, что за период 2018-2020 гг. течение отравлений осложнялось развитием ОПП в 4,57% случаев (203 пациента). Самой частой причиной являлись отравления синтетическими наркотиками, такими как метадон, амфетамин, α -PVP. Генез развития ОПП в первую очередь был связан с развитием рабдомиолиза: локального (синдром позиционно сдавления), системного, который развивался при отравлении этими токсическими агентами. Также развитие ОПП было отмечено при отравлениях различными психофармакологическими средствами, препаратами, влияющими на сердечно-сосудистую систему, токсифицирующимися спиртами и ядами, отравления которыми, сопровождались гемолизом. В единичных случаях было зарегистрировано развитие ОПП при отравлениях парацетамолом и аманитинами. Причиной ОПП являлись как ренальные факторы (непосредственная нефротоксичность), так и преренальные, такие как гиповолемия при дегидратации и длительная гипотензия. *Заключение.* Наиболее часто ОПП развивается при отравлений синтетическими наркотиками, психофармакологическими препаратами и токсифицирующимися спиртами. Развитие ОПП является одним из тяжелых осложнений, которое приводит к увеличению летальности и потребности в проведении диализно-фильтрационного лечения.

Ключевые слова: отравление; острое повреждение почек; патогенез

ACUTE KIDNEY INJURY IN TOXICOLOGY CLINIC: THE MAIN CAUSES OF DEVELOPMENT IN EVERYDAY PRACTICE

Kuznetsov O.A.^{1,2}, Shilov V.V.^{1,2}, Fedorov A.V.¹

¹Saint-Petersburg I.I. Dzanelidze research institute of emergency medicine,

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Abstract. Introduction. Acute kidney injury (AKI) is one of the complications in patients with acute poisoning, which aggravates the condition and affects the outcome of acute chemical trauma. *Materials and methods.* The analysis of 203 cases of AKI development in patients with acute poisoning was carried out. The data on the causes of AKI development in the toxicology clinic are summarized. *Results.* It was revealed that for the period 2018-2020. the course of poisoning was complicated by the development of AKI in 4.57% of cases (203 patients). The most common cause was poisoning with synthetic drugs, such as methadone, amphetamine, alpha-PVP. The genesis of AKI development was primarily associated with the development of rhabdomyolysis: local (positional compression syndrome), systemic, which developed as a result of the action of these drugs. Also, the development of AKI was noted in poisoning with various psychopharmacological drugs, preparations affecting mainly the cardiovascular system, toxic alcohols and poisons of cauterizing action. In isolated cases, the development of AKI has been reported in cases of poisoning with paracetamol and amanitines. The cause of AKI was a combination of both renal factors (direct nephrotoxicity) and prerenal factors, such as hypovolemia and long-lasting hypotension. *Conclusion.* Most often, AKI develops with poisoning with synthetic drugs, psychopharmacological drugs and toxic alcohols. The development of AKI is one of the severe complications of the disease, which leads to an increase in mortality and the need for replacement therapy.

Key words: poisoning; acute kidney injury; pathogenesis

Введение. Несомненно, что острое повреждение почек часто диагностируется у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [1]. По данным проведенных исследований это осложнение встречается от 19,2 до 74,5% [2]. При острых отравлениях ОПП также является не редким осложнением. Согласно ретроспективному исследованию случай-контроль Американской ассоциации токсикологических центров, из 16,8 миллионов острых отравлений было зарегистрировано 16444 случая воздействия нефротоксичных веществ, из них 9074 (58,2%) имели осложнения, связанные с функцией почек, а летальность составила 10,9% [3]. Исходя из результатов исследований

эпидемиология ОПП при острых отравлениях зависит, как от географии, так и от социально-экономических факторов [4]. Учитывая разнообразие веществ и состояний, способных вызвать ОПП в клинике токсикологии, эта проблема остается актуальной. В данной работе мы постарались обозначить не только теоретические аспекты развития нефротоксичности, а в первую очередь конкретные причины развития ОПП с которыми сталкиваются специалисты в своей повседневной деятельности в клинике токсикологии.

Материалы и методы. Проведен анализ 203 случаев развития ОПП у пациентов с острыми отравлениями, находившихся на лечении в центре лечения острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за период 2018-2020 гг. Градация тяжести и критерии ОПП определялись согласно критериям KDIGO.

Результаты и их обсуждение. По данным Центра лечения острых отравлений ГБУ СПб НИИ СП им. И.И. Джанелидзе за период 2018-2020 гг. в отделение токсикологической реанимации поступило 4443 пациента с различными видами острых отравлений химической этиологии. При ретроспективном анализе выявлено, что течение отравлений осложнялось развитием ОПП у 4,57% пациентов (203 случая). Распределение пациентов по видам отравлений и исходам представлено в таблице 1.

Таблица 1.

Частота развития ОПП у пациентов при острых отравлениях различными группами токсических агентов

Токсикант	Общее количество пациентов, n	Потребность в проведении заместительной почечной терапии, n	Летальность, n
Метадон	103	49	28
Синтетические наркотики	32	11	12
Спирты	21	16	9
Психофармакологические лекарственные препараты	20	4	4
Вещества прижигающего действия	10	3	3
Угарный газ и продукты горения	9	0	7

Кардиотропные препараты	6	0	2
Аманитины	1	1	1
Парацетамол	1	1	0
Всего	203	85	66

Наиболее часто ОПП развивалось при рабдомиолизе на фоне острых отравлений метадонном. Метадон не обладает непосредственной нефротоксичностью. При данных видах отравлений длительное угнетение сознания и центральные нарушения дыхания, приводят к ишемическому повреждению скелетных мышц. Повреждаются локальные участки мускулатуры, подвергшихся длительному сдавливанию под тяжестью собственного веса, либо мышечная ткань повреждается системно на фоне длительной гипоксии и гипотензии. ОПП при этих видах отравлений встречается как проявление миоглобинурийной нефропатии.

Также развитие ОПП отмечено и при отравлениях другими синтетическими наркотиками. Так развитие данного осложнения было зарегистрировано в 3 случаях при отравлениях амфетаминами, в 6 случаях при отравлениях прекурсорами ГОМК, в 4 случаях при отравлениях α -PVP и фентанилом и в 1 случае при отравлении кокаином. По нашим наблюдениям ОПП развивалось при сочетанном отравлении разными видами наркотических препаратов: при отравлении метадонном и амфетаминами в 3 случаях, при отравлении метадонном и кокаином в 2 случаях. В 13 случаях наркотическое вещество установить не удалось. Во всех случаях, генез повреждения почек был обусловлен также миоглобинурийной нефропатией вследствие рабдомиолиза, только вызванной чрезмерной двигательной активностью на фоне психомоторного возбуждения вследствие специфического действия препаратов, либо на фоне отмены ПАВ, особенно прекурсоров ГОМК.

При отравлениях спиртами развитие ОПП было зарегистрировано в 10 случаях при тяжелых отравлениях этанолом. Причиной чаще являлось позиционное сдавление мышц в состоянии алкогольной комы, либо дегидратация и гиповолемия вследствие длительного приема этанола. В 1 случае ОПП развилось на фоне тяжелого синдрома отмены этанола с продолжительным двигательным возбуждением с развитием рабдомиолиза. В 5 случаях ОПП развилось при отравлениях метанолом, в 1 случае при отравлении изопропанолом и в 1 случае вследствие токсического действия этиленгликоля. В 3 случаях токсикант установить не удалось, но отравления сопровождались дегидратацией и рабдомиолизом.

Отравления различными психофармакологическими препаратами осложнялись развитием ОПП в 20 случаях. Спектр лекарственных средств в данном случае достаточно широкий, условием развития такого осложнения, как ОПП, в основном, стало длительное угнетение сознания на догоспитальном этапе и возникшая на фоне этого дегидратация, сопровождающаяся гиповелимией и артериальной гипотензией. Так, имели место отравления производными 1-4 бензодиазепина, барбитуратами, прегабалином, а также различными нейролептическими препаратами (хлорпротексен, кветиапин, галоперидол). В 3 случаях острое отравление было вызвано смесью лекарственных препаратов. Хотя баклофен является миорелаксантом центрального действия, его прием с целью лекарственного опьянения может вызвать интоксикационный психоз с выраженным двигательным возбуждением и развитием рабдомиолиза. С подобной ситуацией мы столкнулись в 2-х случаях.

При отравлениях кислотами, сопровождающимися гемолизом вызванным резорбтивным действием, было зарегистрировано 10 случаев развития ОПП, особенно при отравлениях уксусной кислотой. ОПП развивалось вследствие гемолиза как признак тяжелого течения пигментной нефропатии.

Тяжелые отравления угарным газом и продуктами горения осложнялись развитием ОПП в 9 случаях. Все они сопровождались длительной гипоксией, приводящей к рабдомиолизу и развитию нефропатии.

Причиной развития ОПП в 6 случаях являлась длительная гипотензия, которая развивалась при отравлениях кардиотропными препаратами (β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ, блокаторами кальциевых каналов и их комбинациями).

В единичных случаях ОПП, развившееся на фоне острой печеночной недостаточности, было зарегистрировано при отравлениях парацетамолом и аманитинами (яды бледной поганки).

Итак, исходя из механизма развития ОПП, можно выделить воздействие преренальных, ренальных и постренальных факторов. Рассмотрим наиболее часто встречаемые причины развития ОПП на фоне острых отравлений.

Преренальное воздействие, как правило, связано с развитием гиповолемии и гипоперфузии почек, вызванное различными причинами [5]. К развитию гипотензии, снижению почечного кровотока и, как следствие, развитию кардиренального синдрома, могут приводить отравления кардиотропными препаратами, такими как β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, ингибиторы ангиотензина II и др. [6, 7]. К гипоперфузии почек могут приводить состояния, связанные с дегидратацией при острых отравлениях нейротропными веществами, в результате длительного нахождения пациентов в

бессознательном состоянии, также как и патологические потери жидкости при развитии многократной рвоты и/или диареи.

Причиной острого канальцевого некроза может стать как непосредственное токсическое действие ряда веществ, так и сочетание нефротоксичности с нарушением почечного кровотока [8, 9].

При тяжелых отравлениях парацетамолом ОПП регистрируется в 2-10% случаев [10]. Механизм поражения связан со способностью метаболитов парацетамола (N-ацетил-p-бензохинонимина) вызывать острый канальцевый некроз, также тяжелое поражение печени с развитием гепаторенального синдрома.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) также могут вызвать развитие ОПП за счет вазоконстрикции афферентных артериол вследствие нарушения синтеза простагландинов (PGE₂, PGD₂) в результате ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ). Длительное применение НПВС может привести к развитию интерстициального нефрита. Однако ОПП при приеме НПВС является достаточно редким осложнением, факторами риска которого являются пожилой возраст и наличие сопутствующей патологии почек и сердечнососудистой системы [11]. Подобных осложнений мы не регистрировали, также как нефропатии, вызванные рентгенконтрастными веществами.

Развитие ОПП является одним из ведущих синдромов при отравлениях токсифицирующимися спиртами (метанол, этиленгликоль). Острый канальцевый некроз развивается в результате накопления в почках оксалата кальция, также нефротоксичность связывают с цитотоксическим действием метаболитов этиленгликоль (гликоевой и глиоксиловой кислоты) на нефрон [12, 13]. По данным ретроспективных исследований ОПП при острых отравлениях метанолом регистрируется в 15-60% случаев. Механизм нефротоксического действия, по-видимому, связан с развитием декомпенсированного метаболического ацидоза вследствие накопления токсичных метаболитов метанола (формальдегида и муравьиной кислоты) с развитием гипоксии и ишемии паренхимы почек [14].

Другими причинами развития ОПП при тяжелых острых отравлениях являются пигментные нефропатии.

Одним из осложнений при отравлениях веществами нейротропного действия, в том числе и наркотиками, является рабдомиолиз. Рабдомиолиз – это синдром деструкции мышечных волокон поперечнополосатой скелетной мускулатуры, характеризующийся миалгией, резким повышением уровня креатинфосфокиназы, миоглобина сыворотки и миоглобулинурией [15]. Рабдомиолиз и ОПП, в большинстве случаев, происходят вторично

по сравнению с предшествующим состоянием, таким как кома или длительная иммобилизация [16]. К числу предполагаемых механизмов ОПП относятся почечная вазоконстрикция, ишемия, образование миоглобиновых слепков в дистальных извитых канальцах и прямое цитотоксическое воздействие миоглобина на эпителиальные клетки проксимальных извитых канальцев. Нефротоксическое действие миоглобина усиливается при наличии кислого рН мочи, вызванного метаболическим ацидозом и гиповолемией [17]. Это является основной причиной развития ОПП при отравлениях метадонном и синтетическими наркотиками.

Среди гемолитических ядов на территории РФ наиболее актуальной является уксусная кислота (эссенция). Одним из наиболее тяжелых последствий данного вида отравлений является внутрисосудистый гемолиз эритроцитов. На фоне развивающегося декомпенсированного метаболического ацидоза это приводит к образованию солянокислого гематина в почечных канальцах, и, как следствие к развитию ОПП [18].

Заключение. Проведенные исследования показали, что у пациентов в ОРИТ 4,57% острых отравлений различной этиологии осложнялись развитием ОПП. Летальность при развитии ОПП составила 32,5%, проведение заместительной почечной терапии потребовалось в 41,9% случаев.

Многие из химических соединений, которые являлись причиной отравлений, не имеют непосредственной нефротоксичности. Так было отмечено, что наиболее часто ОПП развивалось при отравлениях метадонном и другими синтетическими наркотиками вследствие синдрома позиционного сдавления либо системного рабдомиолиза. В других случаях ОПП имело преранальный генез и развивалось на фоне длительной гипоперфузии почек. Это обстоятельство необходимо учитывать для ранней диагностики ОПП, так как это осложнение может возникать не только при отравлениях нефротоксичными веществами.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Полушин Ю.С., Соколов Д.В. Нарушение почечной функции у пациентов в критическом состоянии. *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. 2018; 15 (5): 54-64.
2. Bellomo R., Ronco C., Mehta R. L. et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7:49 DOI 10.1186/s13613-017-0260-y.
3. Vilay A.M., Wong C.S., Schrader R.M., et al. Indicators for serious kidney complications associated with toxic exposures: an analysis of the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 5: 96–105.

4. Petejovaa N., Martineka A., Zadrazilc J., Teplana V. Acute toxic kidney injury. *Renal Failure* 2019; 41(1): 576–594 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>.
5. Brent J., Burkhart K., Dargan P. et al. Critical Care Toxicology. *Springer International Publishing AG* 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17900-1>.
6. Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(19): 1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051. PMID: 19007588.
7. Fadhlillah F., Patil S. Pharmacological and mechanical management of calcium channel blocker toxicity. *BMJ Case Rep.* 2018; 2018. doi: 10.1136/bcr-2018-225324. PMID: 30150339; PMCID: PMC6119390.
8. Jamme M., Mesnard L. Insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë. *Rev Prat.* 2018; 68(2): 156-159. PMID: 30801141. (in French)
9. Hanif M.O., Bali A., Ramphul K. Acute Renal Tubular Necrosis. 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29939592.
10. Saleem M., Iftikhar H.A. Rare case of acetaminophen toxicity leading to severe kidney injury. *Cureus.* 2019; 11(6): 5003. doi: 10.7759/cureus.5003. PMID: 31497434; PMCID: PMC6713258.
11. Lucas G.N.C., Leitão A.C.C., Alencar R.L. et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124-130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30281062; PMCID: PMC6534025.
12. Hovda K.E., Guo C., Austin R., McMartin K.E. Renal toxicity of ethylene glycol results from internalization of calcium oxalate crystals by proximal tubule cells. *Toxicol Lett.* 2010; 192(3): 365-72. doi:10.1016/j.toxlet.2009.11.013. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19931368.
13. Богомолов А.Н., Олецкий В.Э., Григорьев И.М. и др. Острые отравления суррогатами алкоголя: метанолом, этиленгликолем. *Медицинский журнал.* 2019; 3 (69): 43-49.
14. Chang S.T, Wang Y.T, Hou Y.C. et al. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 205. doi: 10.1186/s12882-019-1404-0. PMID: 31170938; PMCID: PMC6554873.
15. Бардаков С.Н., Бельских А.Н., Рыжман Н.Н. и др. Мангнитно-резонансная томография мышц в диагностике постнагрузочного рабдомиолиза. *Лучевая диагностика и терапия.* 2019; 2 (10): 91-101.

16. Deighan C.J., Wong K.M., McLaughlin K.J., Harden P. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *QJM*. 2000; 93(1): 29-33. doi: 10.1093/qjmed/93.1.29. PMID: 10623779.
17. Vale A. Rhabdomyolysis. *Medicine*. 2007; 35(10): 554–555. doi: 10.1016/j.mpmed.2007.07.011.
18. Шилов В.В., Калмансон М.Л., Михальчук М.А. Острые отравления веществами прижигающего действия. СПб.: Издательство СПбМАПО; 2008. – 120 с.

References

1. Polushin YU.S., Sokolov D.V. Impaired renal function in patients in critical condition. *Bulletin of Anesthesiology and Resuscitation*. 2018; 15 (5): 54-64. (in Russian)
2. Bellomo R., Ronco C., Mehta R. L. et al. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann. Intensive Care*. 2017; 7:49 DOI 10.1186/s13613-017-0260-y.
3. Vilay A.M., Wong C.S., Schrader R.M., et al. Indicators for serious kidney complications associated with toxic exposures: an analysis of the National Poison Data System. *Clin Toxicol (Phila)*. 2013; 5: 96–105.
4. Petejovaa N., Martineka A., Zadrazilc J., Teplana V. Acute toxic kidney injury. *Renal Failure* 2019; 41(1): 576–594 <https://doi.org/10.1080/0886022X.2019.1628780>.
5. Brent J., Burkhart K., Dargan P. et al. Critical Care Toxicology. *Springer International Publishing AG* 2017. DOI <https://doi.org/10.1007/978-3-319-17900-1>.
6. Ronco C., Haapio M., House A.A., et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52(19): 1527-39. doi: 10.1016/j.jacc.2008.07.051. PMID: 19007588.
7. Fadhlillah F., Patil S. Pharmacological and mechanical management of calcium channel blocker toxicity. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018. doi: 10.1136/bcr-2018-225324. PMID: 30150339; PMCID: PMC6119390.
8. Jamme M., Mesnard L. Insuffisance rénale aiguë par nécrose tubulaire aiguë. *Rev Prat*. 2018; 68(2): 156-159. PMID: 30801141. (in French)
9. Hanif M.O., Bali A., Ramphul K. Acute Renal Tubular Necrosis. 2020 Jul 10. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan–. PMID: 29939592.
10. Saleem M., Iftikhar H.A. Rare case of acetaminophen toxicity leading to severe kidney injury. *Cureus*. 2019; 11(6): 5003. doi: 10.7759/cureus.5003. PMID: 31497434; PMCID: PMC6713258.

11. Lucas G.N.C., Leitão A.C.C., Alencar R.L. et al. Pathophysiological aspects of nephropathy caused by non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Bras Nefrol.* 2019; 41(1): 124-130. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0107. Epub 2018 Sep 21. PMID: 30281062; PMCID: PMC6534025.
12. Hovda K.E., Guo C., Austin R., McMartin K.E. Renal toxicity of ethylene glycol results from internalization of calcium oxalate crystals by proximal tubule cells. *Toxicol Lett.* 2010; 192(3): 365-72. doi:10.1016/j.toxlet.2009.11.013. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19931368.
13. Bogomolov A.N., Oleckij V.E., Grigor'ev I.M., SHmigel'skij A.A., Borovikova L.N., Vergun O.M. Acute poisoning with alcohol surrogates: methanol, ethylene glycol. *Medical journal.* 2019; 3 (69): 43-49. (in Russian)
14. Chang S.T, Wang Y.T, Hou Y.C. et al. Acute kidney injury and the risk of mortality in patients with methanol intoxication. *BMC Nephrol.* 2019; 20(1): 205. doi: 10.1186/s12882-019-1404-0. PMID: 31170938; PMCID: PMC6554873.
15. Bardakov S.N., Bel'skih A.N., Ryzhman N.N., ZHeleznyak I.S., Bagnenko S.S., Cargush V.A., Emel'yancev A.A., Romanov G.G., Mavlikeev M.O., Deev R.V. Magnetic resonance imaging of muscles in the diagnosis of post-exercise rhabdomyolysis. *Radiation diagnostics and therapy.* 2019; 2 (10): 91-101. (in Russian)
16. Deighan C.J., Wong K.M., McLaughlin K.J., Harden P. Rhabdomyolysis and acute renal failure resulting from alcohol and drug abuse. *QJM.* 2000; 93(1): 29-33. doi: 10.1093/qjmed/93.1.29. PMID: 10623779.
17. Vale A. Rhabdomyolysis. *Medicine.* 2007; 35(10): 554–555. doi: 10.1016/j.mpmed.2007.07.011.
18. Shilov V.V., Kalmanson M.L., Mihal'chuk M.A. Acute poisoning with caustic agents. St. Petersburg: SPbMAPO Publishing House; 2008. - 120 p. (in Russian)