**Министерство образования Российской Федерации**

**Пензенский Государственный Университет**

**Медицинский Институт**

**Кафедра Терапии**

Реферат на тему:

**«Острая пигментная нефропатия»**

**Пенза 2010**

**ПЛАН**

Введение

1. Эпидемиология
2. Этиология
3. Патогенез
4. Морфология
5. Клиническая картина
6. Лечение
7. Прогноз и перспективы
8. Неотложные мероприятия

Литература

**ВВЕДЕНИЕ**

Острая пигментная нефропатия — острая почечная недостаточность, развивающаяся при повышении концентрации в крови и массивной экскреции с мочой миоглобина (миоглобинурийный нефроз) или гемоглобина (гемоглобинурийный нефроз). Развитие острой почечной недостаточности при рабдомиолизе или гемолизе одно из наиболее опасных, прогностически неблагоприятных и трудно устранимых осложнений.

**1. ЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

Острая пигментная нефропатия не относится к числу частых причин острой почечной недостаточности и в связи с этим часто даже не отмечается в соответствующих регистрах. Тем не менее, у определенных категорий больных именно рабдомиолиз может быть лидирующей причиной быстрого ухудшения функции почек. Так, в специализированный токсикологический клинический центр в течение одного года госпитализируют более 180 пациентов с рабдомиолизом, индуцированным лекарственными препаратами, в первую очередь, опиумом и его производными. У 1,1% из них выявляют гиперкалиемию, у 2,8% — креатининемию, превышающую 1,4 мг/дл. В Вооруженных силах США в течение 21 года (с 1980 по 2001 годы) число госпитализаций, обусловленных тепловым ударом, возросло почти в 8 раз (с 1,8 на 100 000 в 1980 до 14,5 на 100 000 в 2001 году). В 25% случаев теплового удара, потребовавших госпитализации, у пациентов был обнаружен рабдомиолиз. Хорошо известно драматическое увеличение частоты развития рабдомиолиза и связанной с ним острой почечной недостаточности во время чрезвычайных ситуаций, в том числе техногенных катастроф, приводящих к росту количества травм, сопровождающихся синдромом длительного раздавливания (краш-синдромом).

Миоглобинурия составляет более 25% всех случаев острой почечной недостаточности, возникающей после травм. Так, во время землетрясения в Мармарисе (одном из прибрежных городов Турции), достигавшего 7,4 балла по шкале Рихтера, острая почечная недостаточность, обусловленная рабдомиолизом, развилась у 12% из 5392 госпитализированных пострадавших. Почти 3/4 из них потребовалось проведение острого гемодиализа.

Увеличение частоты развития рабдомиолиза и его органных осложнений, в том числе острой пигментной нефропатии, стало предметом активного обсуждения в 1990-х годах. Это было связано с увеличением частоты назначения некоторых лекарственных препаратов, в том числе обладающих выраженным антигиперлипидемическим действием и существенно снижающих риск сердечно-сосудистых осложнений - ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). Тем не менее, случаи рабдомиолиза, индуцированного статинами, остаются чрезвычайно редкими и всегда связаны не столько с самим фактом применения статинов, сколько с нерациональным сочетанием их с другими препаратами (например, фибратами — противогрибковыми препаратами) или несоблюдением режима их приема (употреблением в дозах, превышающих средние терапевтические, сочетанием с алкогольными напитками и грейпфрутовым соком). Так, анализ базы данных, в которую вошли 32 255 человек, часть которых постоянно принимали статины в период с 1997 по 2004 год, показал, что частота возникновения рабдомиолиза статистически не различается у лиц, получающих и не получающих эти препараты, составляя 0,2 случая на 1000 человеко-лет. Обобщение данных 19 контролируемых клинических исследований, в которых статины применяли для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, также не выявило повышения риска рабдомиолиза, связанного с использованием этих антигиперлипидемических препаратов.

Острую почечную недостаточность, связанную с гемоглобинурией, можно иногда наблюдать при массивном гемолизе различного происхождения. Подобные наблюдения в настоящее время встречаются казуистически редко.

**2. ЭТИОЛОГИЯ**

Этиология рабдомиолиза, осложняющегося острой почечной недостаточностью (миоглобинурийным нефрозом), разнообразна. Своевременное выявление и устранение провоцирующих факторов необходимы в целях профилактики миоглобинурийного нефроза. Так, в клиническом центре Университета США с 1993 по 2001 год, наблюдались 475 пациентов с рабдомиолизом. Самыми частыми его причинами были экзогенные факторы: у 46% больных — лекарственные препараты (психотропные, препараты лития, статины, зидовудин, колхицин, анксиолитики — ингибиторы обратного захвата серотонина), наркотики и алкоголь. У 60% больных рабдомиолиз был спровоцирован двумя и более факторами, у 7% причину установить не удалось. Острая почечная недостаточность развилась у 46% больных, 3,4% — погибли от непосредственных последствий рабдомиолиза.

Лекарственные препараты остаются одной из ведущих причин рабдомиолиза, осложняющегося миоглобинурийным нефрозом, вероятность возникновения которого особенно высока при нерациональном использовании препаратов, в том числе назначении их в необоснованных сочетаниях, потенцирующих повреждающее действие каждого из составляющих на поперечно-полосатую мускулатуру. Одним из основных механизмов развития рабдомиолиза, индуцированного лекарствами, является расстройство продукции необходимого для мышечного сокращения АТФ или резкое невосполнимое увеличение потребности в нем. Активация Nа-К-АТФазы может происходить при увеличении концентрации в сарколемме миоцита ионов натрия и калия, обусловленном увеличением их поступления в клетку за счет активации фосфолипаз. Этот процесс является высокоэнергозатратным и приводит к резкому увеличению потребления АТФ, истощение запасов которого приводит к рабдомиолизу.

Хорошо известно о случаях рабдомиолиза, развивающегося после употребления больших доз алкоголя одномоментно или в период запоя; при этом дополнительным фактором, индуцирующим некроз поперечнополосатых мышц, может быть их раздавливание при длительном пребывании в одном положении во время алкогольного опянения. Миоглобинурийный нефроз может сочетаться с поражением других органов-мишеней, например острым алкогольным гепатитом.

Рабдомиолиз нередко возникает у лиц, употребляющих кокаин. Миоглобинурийный нефроз составляет до 25% среди всех причин госпитализаций в связи с острыми ситуациями, возникающими после приема кокаина. Механизмы развития острого рабдомиолиза, индуцируемого кокаином, включают прямое токсическое действие на миофиламенты, возможность развития клонико-тонических судорог, а также генерализованный спазм артериол и микроциркуляторного русла с необратимой ишемией поперечнополосатых мышц.

Развитие рабдомиолиза и последующей острой почечной недостаточности возможно при различных вариантах нарушения электролитного гомеостаза (гипокальциемии, гипонатриемии, гипокалиемии), в том числе возникающих при резкой дегидратации вследствие рвоты, диареи. Снижение сывороточного уровня калия, которое может провоцироваться или усугубляться, например, приемом больших доз тиазидовых или петлевых диуретиков, в том числе при первичном гиперальдостеронизме и канальцевыз дисфункциях с первично-почечными потерями калия (синдром Барттера. вариант Гительмана) может достаточно быстро приводить к массивному некрозу поперечно-полосатых мышц с миоглобинурийным некрозом.

Выраженный рабдомиолиз с миоглобинурийным нефрозом возможен при вирусных (вирусы гриппа, простого герпеса, Коксаки В, Эпштейна— Барр) и бактериальных инфекциях. Выраженный рабдомиолиз возможен при легионеллезе, в этом случае он может стать причиной смерти.

Развитие миоглобинурийного нефроза характерно для повреждения мышц под воздействием чрезмерно высоких температур. Рабдомиолиз с последующей острой почечной недостаточностью наблюдают также при переохлаждении.

Рабдомиолиз может быть следствием чрезмерных и/или очень продолжительных физических нагрузок, приводящих к перерастяжению, разрыву отдельных мышечных волокон, а также ишемическому их некрозу, обусловленному значительным несоответствием между резко возрастающей потребностью в кислороде и субстратах метаболизма и возможностями его доставки. Миоглобинурийный нефроз развивается также после травматического повреждения поперечно-полосатых мышц, в частности, после тупых травм (падений, побоев).

Острая почечная недостаточность, обусловленная миоглобинурией, может развиваться у больных дерматомиозитом / полимиозитом. Вместе с тем частота обнаружения бессимптомной миоглобинурии при дерматомиозите полимиозите многократно превосходит отмечаемую при этом заболевании частоту развития острой почечной недостаточности.

Гемоглобинурийный нефроз и последующая острая почечная недостаточность развиваются при отравлении различными гемолитическими ядами. Кроме того, повышение содержания гемоглобина в моче, сопровождающееся ухудшением почечной функции, может развиваться у пациентов с пароксизмальной ночной и холодовой гемоглобинурией.

Как правило, причину острой пигментной нефропатии установить удается. Вместе с тем само ее устранение, как правило, не приводит к регрессу почечной недостаточности, достижение которого возможно только при применении специальных патогенетически обоснованных методов лечения.

**3. ПАТОГЕНЕЗ**

В развитии острого рабдомиолиза участвуют три основных механизма. В зависимости от причины, провоцирующей начало заболевания, один из них может приобретать ведущее патогенетическое значение. Отек и воспаление мышц обусловливают формирование известного феномена сдавления увеличившихся в объеме мышечных волокон в соответствующих фасциально-клетчаточных пространствах, который и приводит к дальнейшему усилению рабдомиолиза.

Образование в просвете канальцев миоглобиновых или гемоглобиновыж слепков приводит к прямому повреждению эпителиоцитов почечных канальцев. Токсическое действие гемоглобина и миоглобина на почечную ткань резко возрастает в условиях гиповолемии и наблюдающихся при рабдомиолизе метаболическом ацидозе и резком закислении мочи. Вступая в реакцию с белком Тамма—Хорсфалла, миоглобин может образовывать верастворимые комплексы. Гемоглобин, попавший в первичную мочу, может также индуцировать повреждение канальцевых эпителиоцитов перекислим и свободными радикалами. Распространенность обструкции канальцев во многом определяет степень ухудшения почечной функции и обратимость почечной недостаточности.

**4. МОРФОЛОГИЯ**

Миоглобин и гемоглобин являются эндогенными токсинами, способными вызывать острый канальцевый некроз, если присутствуют в моче в больших концентрациях. Тем не менее, более значительную роль в развитии некроза канальцев играют ишемия и микроциркуляторные нарушения. Известно, что миоглобин усиливает вазоконстрикцию, подавляя продукцию эндотелиального релаксирующего фактора.

Миоглобинурийный и гемоглобинурийный острый канальцевый некроз имеют гистологические черты, сходные с острым канальцевым некрозом ишемического генеза. На ранних стадиях отмечают отек и некроз отдельных эпителиальных клеток почечных канальцев. Эти единичные некротизированные эпителиальные клетки слущиваются в просвет канальцев, что приводит к оголению канальцевой базальной мембраны. Проксимальные канальцы могут быть расширены, эпителий в них уплощен, щеточная каемка разрушена. В просвете канальцев, особенно дистальных, и собирательных трубочек появляются гиалиновые, зернистые цилиндры. В дистальных канальцах и собирательных трубочках обнаруживают также многочисленные пигментные красно-коричневые цилиндры (гемоглобиновые, миоглобиновые). Интерстиций отечен, в vasa recta часто наблюдается скопление лейкоцитов. Клубочки и сосуды почек остаются интактными. На более поздних стадиях отмечают признаки регенерации: расширенные канальцы выстланы уплощенным эпителием, ядра эпителиоцитов крупные, обнаруживаются митозы. При гемоглобинурии в проксимальных канальцах обнаруживают гемосидерин, при миоглобинурии в канальцах в составе зернистых цилиндров с помощью иммуногистохимического исследования можно выявить миоглобин.

**5. КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА**

Клиническая картина рабдомиолиза с миоглобинурийным нефрозом включает собственно признаки поражения мышц, проявления почечного поражения и неспецифические симптомы и синдромы, отражающие формирование системного воспалительного ответа и/или интоксикацию. Следует иметь в виду, что выраженный рабдомиолиз, сопровождающийся массивной миоглобинурией и ухудшением почечной функции, может, иметь минимальные клинические проявления или не характеризоваться ими вообще («амиопатический» полимиозит, часто бывающий паранеопластическим), при этом сывороточная активность КФК может достигать очень высоких значений. При некоторых лекарственных миопатиях, особенно при миопатии, индуцированной статинами, в первую очередь обнаруживаются признаки поражения проксимальных групп мышц верхних конечностей. Специфические клинические признаки гемолиза не описаны.

Диагностика острой пигментной нефропатии во многом основана на результатах изучения анамнеза, почти всегда позволяющего установить причину рабдомиолиза или гемолиза. Как правило, между действием провоцирующего фактора и развитием острой пигментной нефропатии проходит не более 24—48 часов.

Наиболее достоверным признаком рабдомиолиза является увеличение сывороточной активности КФК, которое наблюдается в течение первых 12 часов с момента начала некроза поперечно-полосатых мышц, достигает максимума в течение первых трех суток и, если рабдомиолиз не продолжается, в течение последующих 2—3 суток начинает уменьшаться. Вероятность острой почечной недостаточности максимальна при увеличении сывороточной активности КФК до уровня, превышающего 20 норм (>5000 МЕ/л). Повышение сывороточной активности КФК при рабдомиолизе сохраняется дольше, чем увеличение сывороточной концентрации миоглобина. Рост активности КФК в сыворотке крови дополняется увеличением сывороточной активности АСТ, АЛТ и ЛДГ; определение отдельных фракции последней смысла не имеет. Для диагностики предполагаемого повреждения кардиомиоцитов (например, при болях за грудиной, указывающих на возможный острый коронарный синдром) целесообразно оценивать плазменную концентрацию тропонина Т или I, не экспрессирующихся в поперечно-полосатых мышцах.

Попадание в мочу миоглобина наблюдают, если его концентрация в плазме крови превосходит 1,5 мг/дл. При концентрации миоглобина в моче выше 100 мг/дл последняя приобретает темно-коричневый цвет. При микроскопическом исследовании мочи в ней обнаруживают характерные миоглобиновые или гемоглобиновые цилиндры. Протеинурия остается умеренной.

Наряду с анемией достоверным признаком гемолиза служит повышение сывороточной концентрации неконъюгированного билирубина. Активность печеночных ферментов в сыворотке крови, как правило, не изменяется.

При острой пигментной нефропатии признаки ухудшения фильтрационной функции почек, такие, как гиперкреатининемия, снижение СКФ, быстро дополняются угрожающим жизни повышением сывороточной концентрации калия. Гиперкальциемия быстро сменяется снижением сывороточной концентрации кальция.

При предположении о токсическом (в том числе лекарственном) рабдомиолизе возможно выполнение соответствующих токсикологических исследований. Идиопатический дерматомиозит/полимиозит подтверждает наличие специфического сывороточного маркера — антисинтетазных (анти-Jо) антител, отсутствующих при вторичных, в том числе паранеопластическом, вариантах этого заболевания.

**6. ЛЕЧЕНИЕ**

При острой пигментной нефропатии необходима регидратация с одновременным увеличением осмоляльности плазмы. С этой точки зрения возможно применение коллоидных и кристаллоидных растворов, а также физиологического раствора. Если в течение 6 часов с момента начала регидратации отмечена тенденция к полиурии, вероятность разрешения острой почечной недостаточности существенно возрастает.

По мере регидратации возможно применение маннитола (однократная внутривенная инфузия 12,5—25 г в течение 15—30 минут) и натрия бикарбоната. Основная цель применения натрия бикарбоната — ощелачивание мочи с уменьшением темпа образования миоглобиновых или гемоглобиновых цилиндров. Польза от применения маннитола, в том числе его способность тормозить нарастание почечной недостаточности, пока в контролируемых исследованиях не доказана.

При развитии гиперкалиемии (> 6,5 мЭкв/л) выполняют экстренный гемодиализ. Эффективность плазмафереза и гемофильтрации при острой пигментной нефропатии достоверно не установлена; тем не менее, в ряде случаев (особенно при острых отравлениях с массивным гемолизом или рабдомиолизом) эти методы могут оказаться полезными. При дерматомиозите/полимиозите целесообразна инфузия глюкокортикостероидов (например, преднизолона по 500—1000 мг/сутки) в сочетании с цитостатиками (циклофосфамидом, циклоспорином).

**7. ПРОГНОЗ И ПЕРСПЕКТИВЫ**

Наиболее надежным маркером, позволяющим предсказать развитие острой почечной недостаточности при рабдомиолизе, является сывороточная активность КФК: риск ухудшения почечной функции максимален при уровне КФК, превышающем 5000 МЕ/л. При рабдомиолизе острая почечная недостаточность может стать необратимой. Ухудшение функции почек при пароксизмальных гемоглобинуриях, как правило, носит преходящий характер и прогностически сравнительно благоприятно.

Перспективы в предупреждении острой пигментной нефропатии во многом определяются совершенствованием подходов к раннему выявлению причин рабдомиолиза и гемолиза, в том числе факторов риска возникновения нежелательных эффектов от применения лекарственных препаратов и своевременному их устранению. Препараты с антиоксидантным действием, с патофизиологических позиций способные уменьшать выраженность почечного поражения при миоглобинурии и гемоглобинурии, пока не продемонстрировали своей эффективности в убедительных клинических исследованиях. Возможна разработка селективных мембран или сорбционных колонок, нейтрализующих миоглобин и гемоглобин, которые можно было бы применять при плазмаферезе и гемосорбции.

**8. НЕОТЛОЖНЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ**

1. Мониторинг сывороточной активности КФК, АСТ, АЛТ, креатининемии, СКФ, калиемии, натриемии, кальциемии, показателей, характеризующих кислотно-основное состояние.
2. Регидратация с помощью физиологического раствора и/или коллоидов.
3. Инфузия натрия бикабоната (параллельно с регидратацией).
4. Острый гемодиализ (при калиемии выше 6,5 мЭкв/л и/или ЭКГ-признаках гиперкалиемии).
5. Инфузия преднизолона в сверхвысоких дозах (только при миоглобинурийном нефрозе в рамках активного дерматомиозита / полимиозита).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Нефрология: неотложные состояния/ Под.ред. Н.А. Мухина. – М.: ЭКСМО, 2010 г.
2. Нефрология: учебное пособие /М.А. Осадчук, С.Ф. Усик, А.М. Осадчук, Е.А. Мишина. – М.: Издательство «Медицинское информационное агенство», 2010г.