

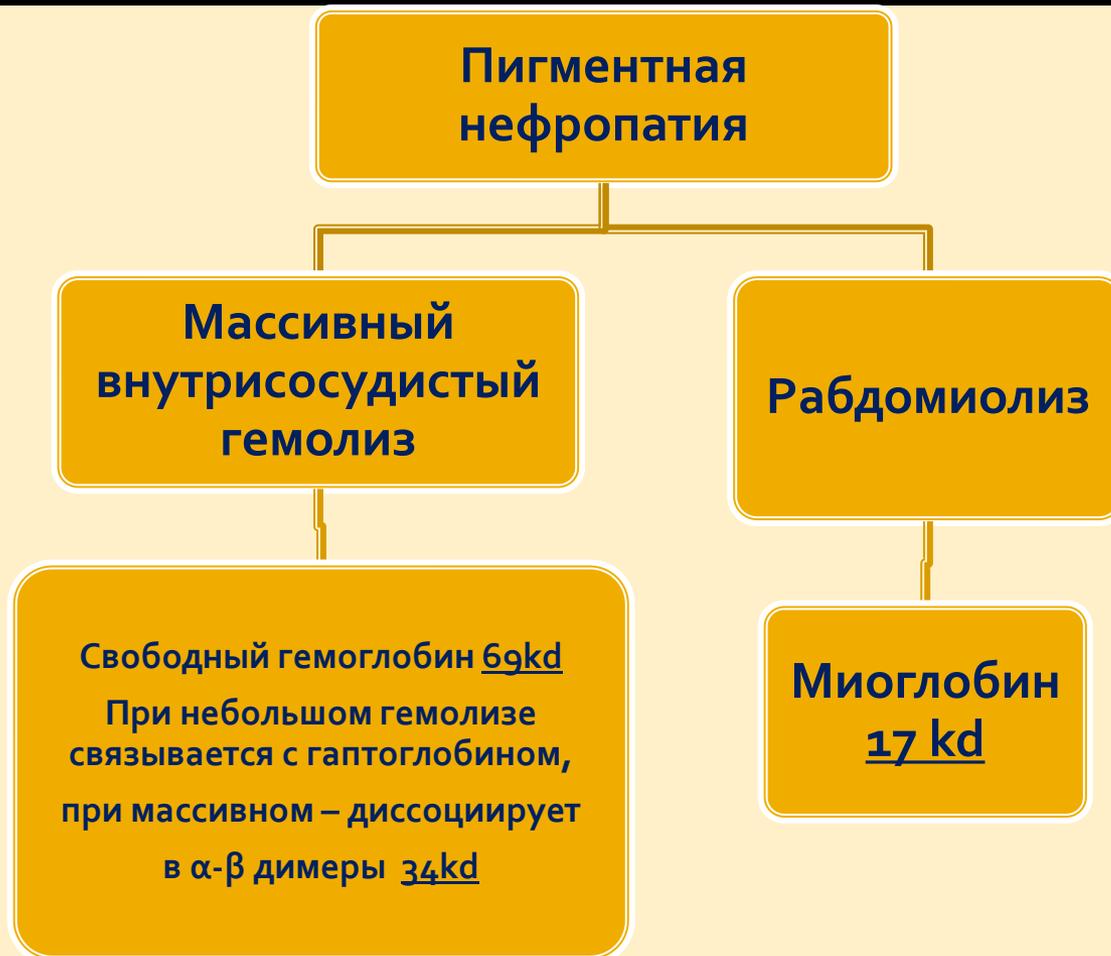
Что, где, когда: терапия ОПП при рабдомиолизе.

Домашенко О.М.

Отделение диализа СПбГБУЗ ГБ№15

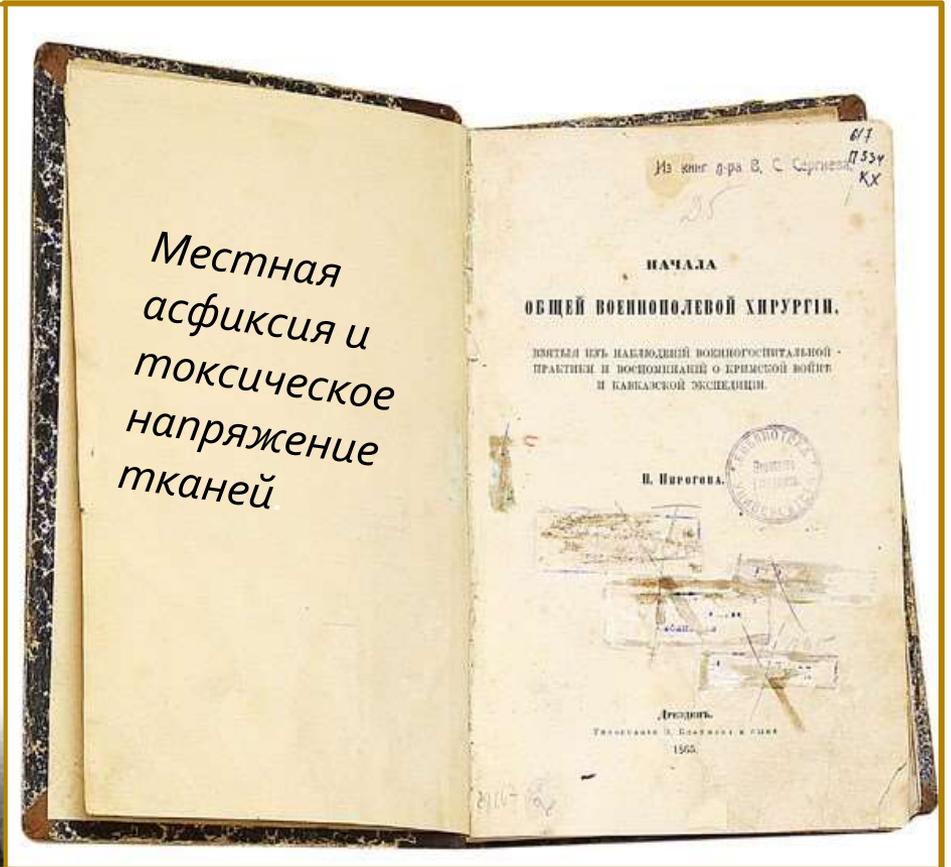
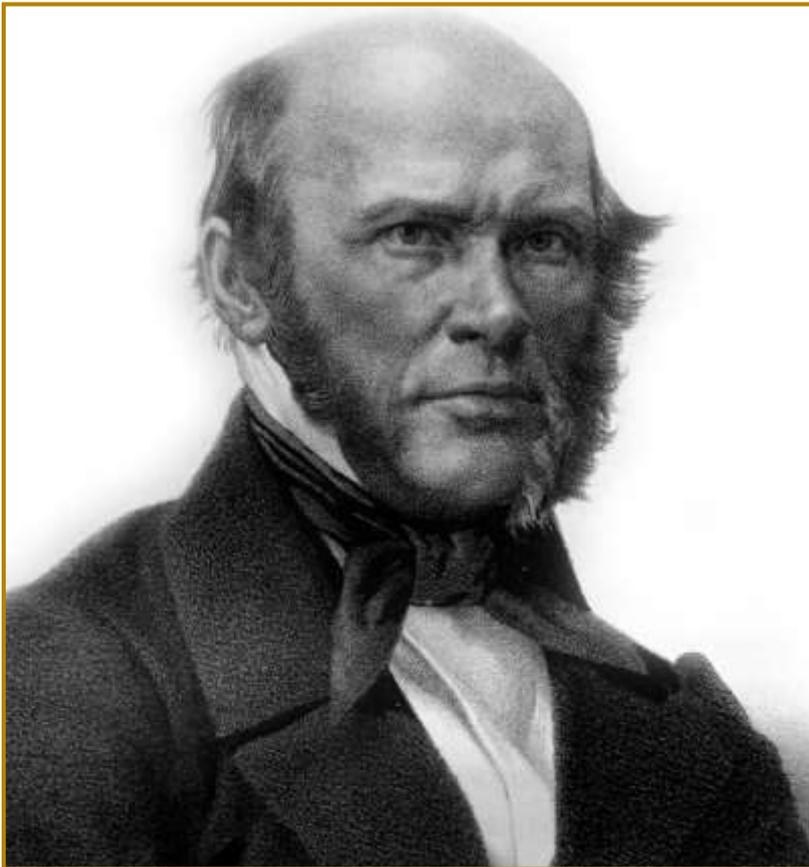
09.06.2018

Пигментная нефропатия – состояние, развивающееся на фоне выраженного повышения концентрации в крови железосодержащих пигментов (гемоглобин, миоглобин) и, как следствие массивного выведения их через почки.



Н.И.Пирогов 1865 г.

Начала общей военнополевой хирургии.



Wywaters E. и Beall D.

II Мировая война, бомбёжки, Лондон.

- 1941 год - выделили синдром в отдельную нозологическую единицу. Ввели термин Краш-синдром (Crush-syndrome).
- 1944 год – ведущая роль миоглобина в развитии почечной недостаточности.
- Длительное время нозологическая форма называлась синдром Байуотерса.

СССР – история изучения СДС.

- А.Я. Пытель, который в 1945 г. на основе наблюдений за ранеными в Сталинграде назвал заболевание синдромом размозжения и травматического сжатия конечностей;
- М.И. Кузин, исследовавший последствия землетрясения 1948 г. в Ашхабаде и защитивший в 1954 г. докторскую диссертацию на тему синдрома длительного раздавливания;
- Э.А. Нечаев, Г.Г. Савицкий и П.Г. Брюсов, участвующие в лечении пострадавших после землетрясения в Спитаки, где СДС составлял около 28—30% случаев.

СДС – краш синдром.

- Синдром длительного сдавления (СДС), или краш-синдром (crush-syndrome) — симптомокомплекс, развивающийся в результате реперфузии мягких тканей, подвергшихся сдавлению и острой ишемии.
- В основе патогенеза – рабдомиолиз и его последствия.

Этиология рабдомиолиза

Вид рабдомиолиза	Этиологические факторы
Травматический	СДС (краш-синдром), электротравма, ожоги и отморожения, тяжёлая сочетанная травма
Ишемический	Синдром позиционного сдавления, «турникетный синдром», тромбоз, артериальная эмболия, кардиоренальный синдром
Гипоксический (перенапряжение и выраженная гипоксия мышечной ткани)	Избыточные физические нагрузки, «маршевая миоглобинурия», столбняк, судороги, озноб, эпилептический статус, белая горячка
Инфекционный	Полимиозит, сепсис, бактериальные и вирусные миозиты
Дисметаболический	Гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гиперосмолярность, гипотиреоз, осложнения диабета
Токсический	Укусы змей и насекомых, лекарственная токсичность (амфетамин, барбитураты, кодеин, колхицин, комбинация «ловастатин–итраконазол», комбинация циклоспорин–симвастатин), героин, N,N-диэтиламид лизергиновой кислоты, метадон
Генетически обусловленный	Гликогенозы - Болезнь МакАрдла (нехватка фосфорилазы в мышечной ткани), болезнь Таруи (отсутствие фосфофруктоктазы) Идиопатический рабдомиолиз. Злокачественная гипертермия и тп.

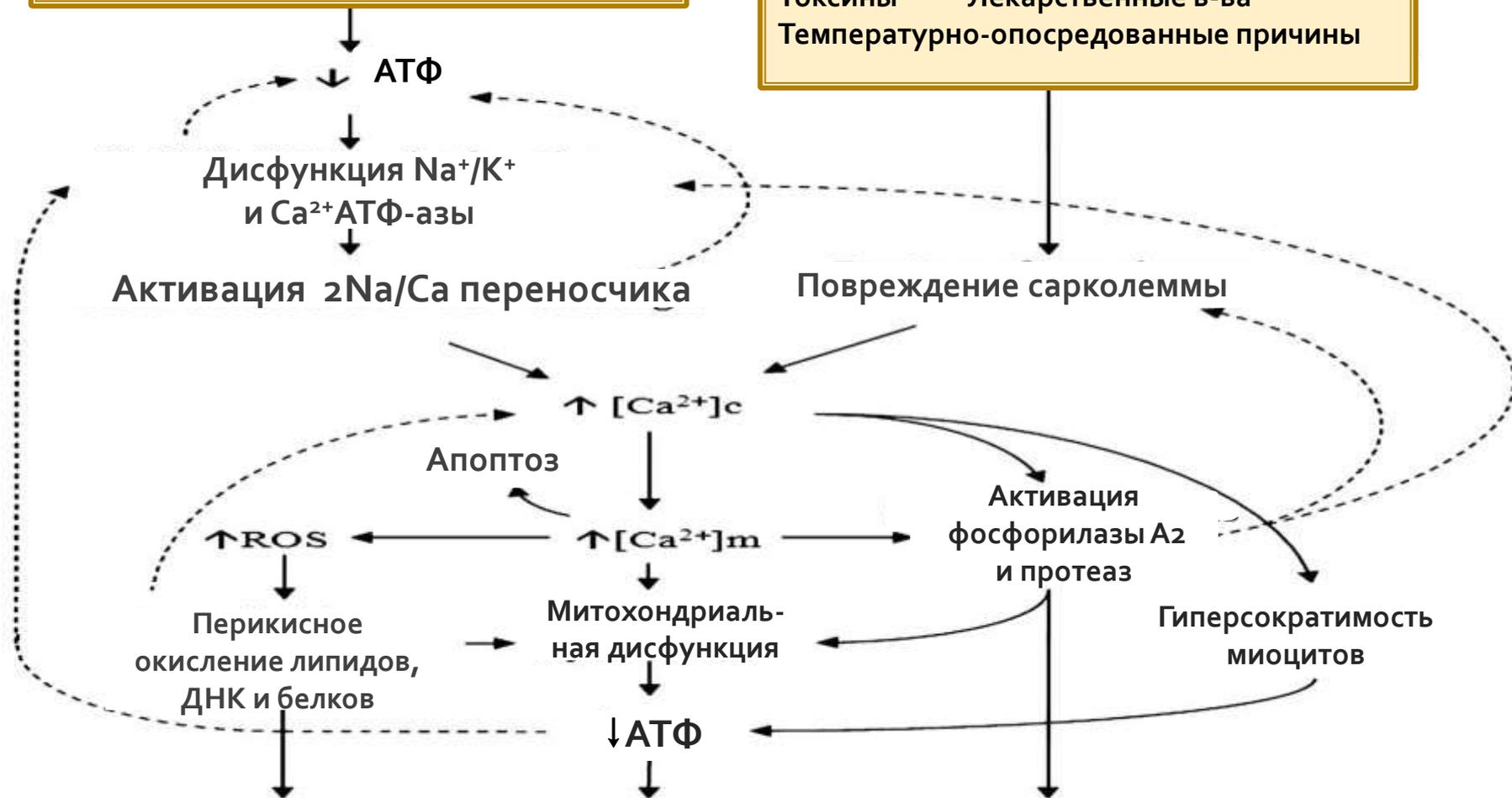
Механизм патогенеза.

Пусковые механизмы разные, патогенез – один для всех видов рабдомиолиза.

- Все дело в Ca! Концентрация Ca^{2+} в межклеточном пространстве в 10000 раз выше чем в клетке!!!
- Быстрое значимое увеличение внутриклеточного кальция ведет к разрушению мышечной клетки.
- Механизм увеличения внутриклеточного Ca – истощение энергетического ресурса клетки и/или разрушение клеточной мембраны (сарколеммы).

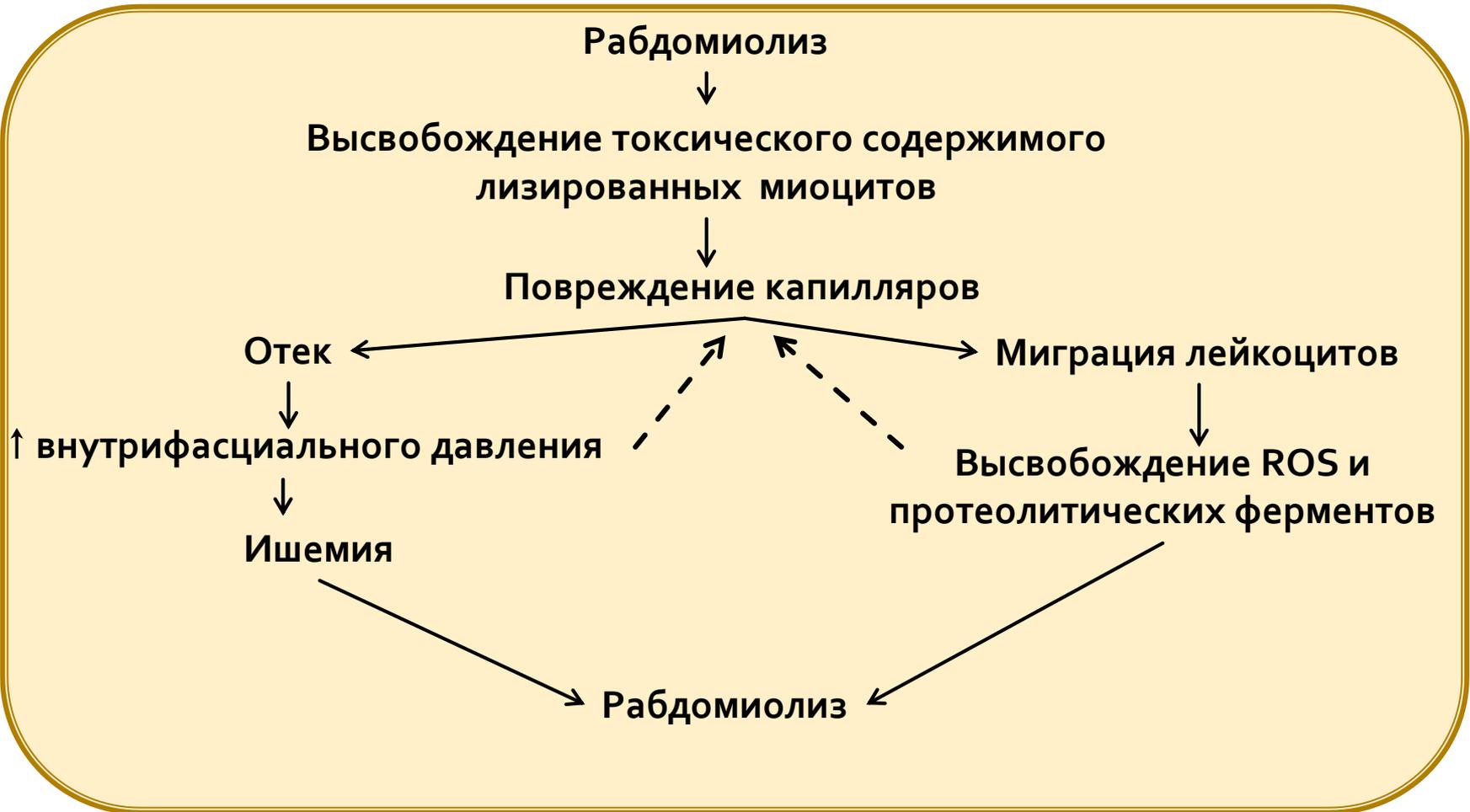
Наследственные причины
Интенсивные мышечные нагрузки
Температурно-опосредованные причины
Метаболические и электролитные нар-я.
Ишемия Лекарства

Травматические причины
Интенсивные мышечные нагрузки
Токсины Лекарственные в-ва
Температурно-опосредованные причины



РАБДОМИОЛИЗ

Формирование «порочного круга» в патогенезе рабдомиолиза.



Клинические проявления (и их причины)

- **Местные** – зависят от причины рабдомиолиза - боли в мышцах, отек тканей, фликтены – в месте поражения связаны с массивным выходом жидкости в интерстиций в пораженном участке. Развитие компартмент-синдрома.
- **Общие**
 - снижение артериального давления вплоть до шока (массивная плазмопотеря).
 - симптомы интоксикации (вызваны поступлением в кровоток энзимов, в т.ч. креатинкиназы, продуктов распада мышечных клеток – миоглобина, органических кислот, электролитов - K⁺ и проч.)
- **Почечные проявления**
 - Темно-красное окрашивание мочи (миоглобинурия)
 - Проявления ОПП (цитотоксическое действие миоглобина на эпителий проксимальных канальцев, обструкция канальцев миоглобиновыми слепками, преренальные причины – гиповолемия, гемоконцентрация, ренальная вазоконстрикция и ишемия).

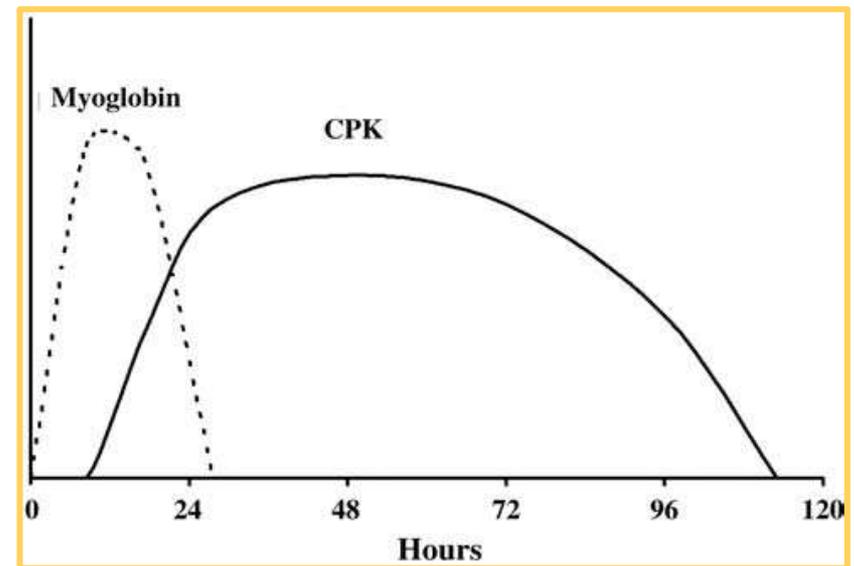
Лабораторная диагностика.

БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР	ИЗМЕНЕНИЕ
<u>Myoglobin</u>	↑
<u>СРК</u>	↑
<u>СРК-ММ</u>	↑
<u>Potassium (K⁺)</u>	↑
<u>Phosphorus (P)</u>	↑
<u>Calcium (Ca²⁺)</u>	На старте ↓ позже ↑
<u>Uric acid</u>	↑
<u>pH</u>	↓
<u>Carbonic anhydrase</u>	↑
<u>Myosin-heavy chains</u>	↑
<u>LDH, SGOT, aldolase</u>	↑
<u>Albumin</u>	↑
<u>Hematocrit</u>	↓
<u>Intravascular volume</u>	↓
<u>Anion gap</u>	↑
<u>Creatinine</u>	↑
<u>Urea/creatinine</u>	На старте ↓ позже ↑
<u>Platelets</u>	↓
<u>Fibrinogen degrading products (PDF)</u>	↓
<u>Prothrombin time (PT)</u>	↑

КРЕАТИНФОСФОКИНАЗА и МИОГЛОБИН

- **Миоглобин** – состоит из полипептидной цепи 135 а/к и молекулы гема, молекулярная масса 17кДа. Фильтруется в клубочках, резорбируется в канальцах, протеолитически расщепляясь на гем, и глобин. Белковая часть разбивается до аминокислот, гем в дальнейшем деградирует до протопорфирина и Fe²⁺. В норме 0,01-5% миоглобина выводится с мочой. Концентрация в сыворотке – до 100 мкг/л, в моче – до 10 мкг/л. При рабдомиолизе реабсорбция такого к-ва миоглобина невозможна и он появляется в моче. Период полувыведения – 2-3 часа, затем выводится и/или катаболизируется в билирубин. Повышается в первые 3 часа, максимум к 8-12 часам, возвращаясь к исходному через 24 часа.

- **КФК** –
$$\text{CP} + \text{ADP} \xrightleftharpoons{\text{CPK}} \text{C} + \text{ATP}$$
 три фракции – МВ (миокардиальная), ММ (мышечная) и ВВ (мозговая и почечная). Повышается общая КФК за счет ММ. Период полураспада около 36 часов. Повышается через 12 часов, пик к 3 суткам, снижается к 4-5 суткам. Показатели выше 5000 Ед/л могут быть связаны с опасностью возникновения ОПП.



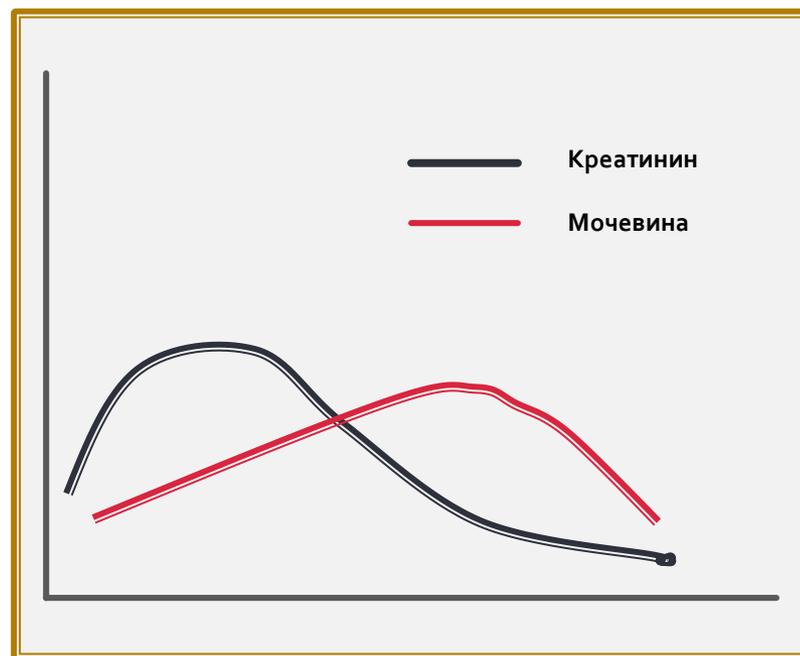
КФК - наилучший маркер для диагностики и оценка тяжести рабдомиолиза.

Биохимические маркеры рабдомиолиза. Продолжение.

- **Калий.** 98% калия – внутриклеточное пространство. 60-70% клеточной массы – мышечные клетки. Разрушение 100 г мышечной ткани может повысить К крови на 1 ммоль/л!!! Эффект потенцируется ацидозом, гипокальциемией на начальных этапах, почечным повреждением.
- **Фосфор – Кальций.** Выход б-го к-ва Р приводит к гиперфосфатемии, которая ведет депонированию фосфата Са в тканях. Это, совместно с активацией альфа-1-гидроксилазы почек с синтезом б-го к-ва витамина Д, ведет к гипокальциемии. На поздних этапах некроза Са высвобождается из клеток. Что ведет к поздней гиперкальциемии.
- **Гиперурикемия** – разрушение нуклеиновых к-т мышечных клеток увеличивает концентрацию пуринов, трансформирующихся в печени до мочевой к-ты.
- **Метаболический ацидоз.** Увеличение концентраций органических кислот (молочной, мочевой) ведет к ацидозу, потенцирующему гиперкалиемию. **Увеличение анионного интервала.**
- **Гипоальбуминемия, гипопротеинемия** (выход альбумина в экстравазальное пространство).
- **Повышение неспецифических ферментов.**

Отношение Ur/Cr

- Креатинин продуцируется в мышцах из креатининфосфата, затем выводится из организма. При рабдомиолизе происходит непропорциональное увеличение уровня креатинина за счет выброса его из поврежденной мышечной ткани. Соответственно креатинин в начале поражения повышается непропорционально быстрее мочевины.
- Напротив, мочевина достаточно низкая на начальных этапах, увеличивается на поздних стадиях рабдомиолиза за счет катаболизма белков, высвобождаемых мертвыми мышечными клетками.



Изменения в анализах мочи.

- Макроскопически - красное окрашивание мочи – при концентрации миоглобина в плазме выше 300 мг/л
- Миоглобиновые слепки, являются результатом взаимодействия между миоглобином и белком Тамм-Хорсфалл в кислой среде .
- Возможна протеинурия.
- Возможно выявление кристаллов мочевой к-ты.
- Клетки почечного эпителия.

Urine pH	% of precipitated myoglobin
8.5	7.5
6.5	4
5.5	23
5.0	46
<5.0	73

Осложнения рабдомиолиза

- Острое почечное повреждение
- Электролитные нарушения и метаболический ацидоз
- Компартмент синдром
- Диссименированное внутрисосудистое свертывание.

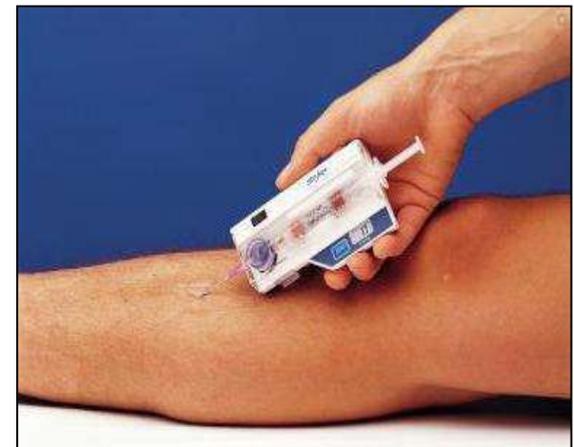
Острый компартмент синдром.

Правило шести «Р».

1. Боль (Pain)
 2. Давление подфасциальное (Pressure)
 3. Парестезия (Paresthesia)
 4. Парез (Paresis)
 5. Бледность (Pallor)
 6. Отсутствие пульсации (Pulselessness)
- Острый компартмент синдром – увеличение давления внутри костно-фасциального пространства выше 30-40 мм рт ст.
 - Компартмент синдром приводит к ишемии и некрозу мышц расположенных внутри костно-фасциального футляра.

Компартмент синдром .

- Аппаратное (прибор Stryker и т.п.) измерение подфасциального давления с возможностью длительного мониторинга (в норме до 10 мм рт ст).
- Компартмент синдром диагностируют при повышении подфасциального давления до 40 и выше мм рт ст. (либо на 40 мм ниже диастолического давления).
- Тяжелый компартмент синдром – подфасциальное давление выше диастолического, отсутствует пульсация и кровоток по магистральным артериям, конечность холодная на ощупь.
- **Тяжелый компартмент синдром – показание для фасциотомии. На этом этапе невозможно спасение конечности другими методами.**



Рабдомиолиз и ОПП.

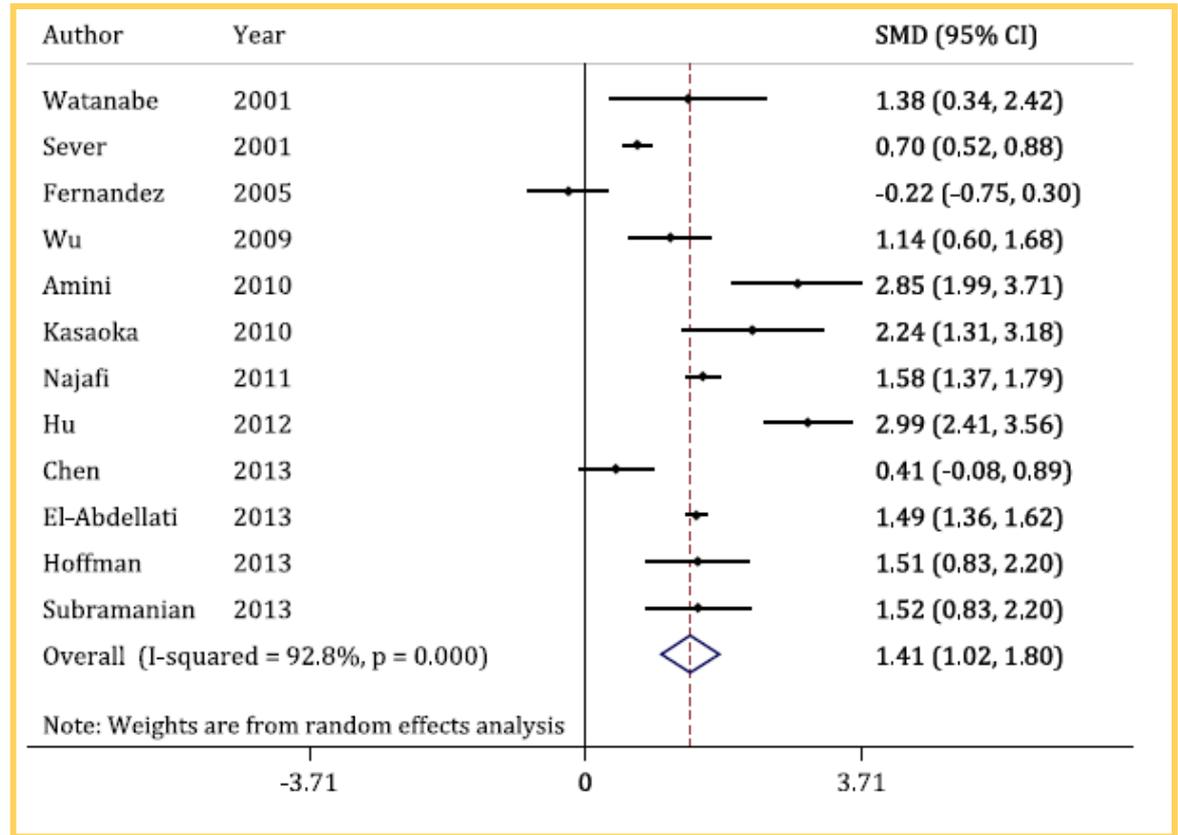
- 10-40% рабдомиолиза приводит к ОПП

- 5-15% всех случаев ОПП вызваны рабдомиолизом

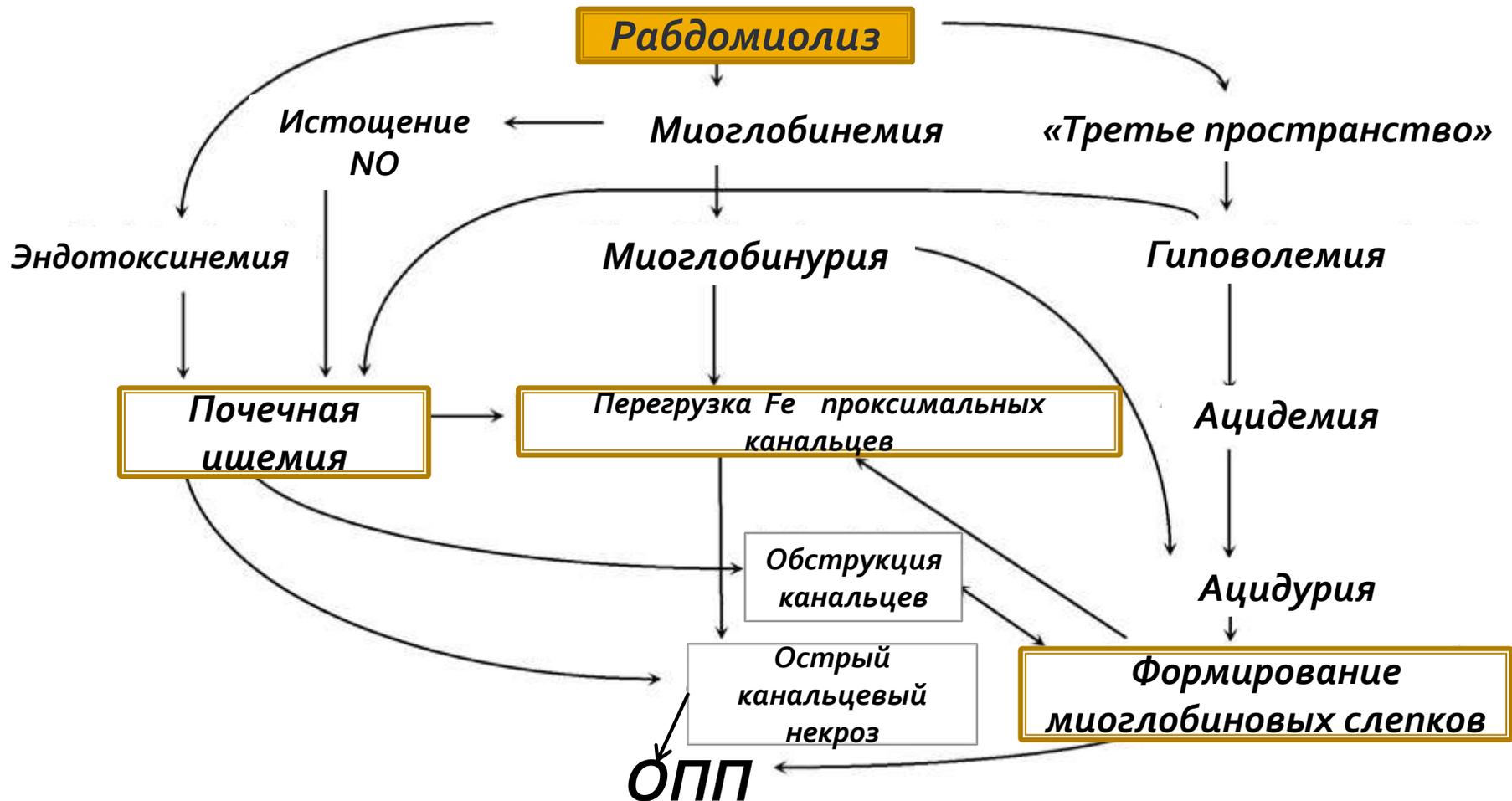
Larbi EB. 1998;
Chander V, Chopra K. 2005
Woodrow G, Brownjohn AM, Turney JH. 1995

Корреляция между уровнем КФК и возникновением ОПП.

- 18 исследований с 2001 по 2013 гг. по взаимосвязи уровня КФК
- Имеется корреляция между уровнем КФК и возникновением ОПП, однако она слабо выражена.
- Более выражена корреляция между уровнем КФК и ОПП при травматическом рабдомиолизе.
- Тяжелый рабдомиолиз, приводящий к ОПП – связан с повышением КФК выше 15000 Ед/л

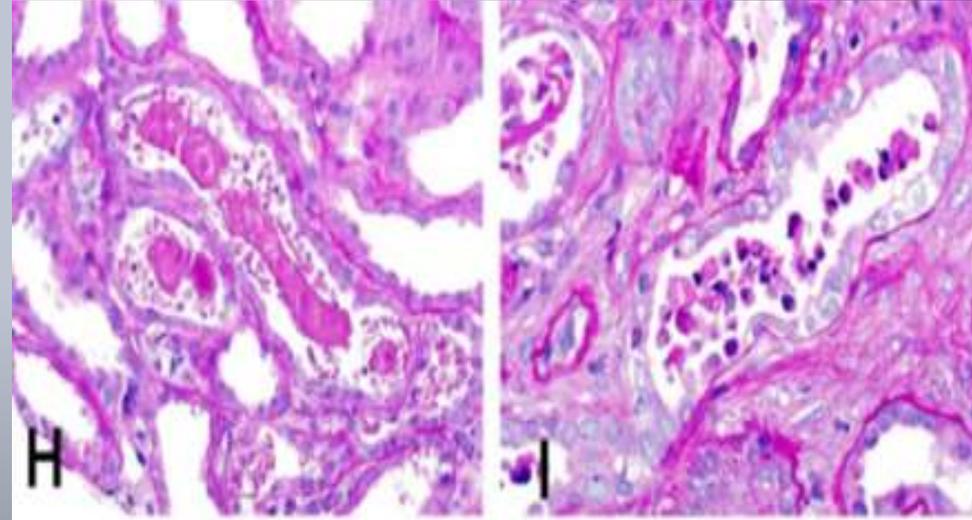
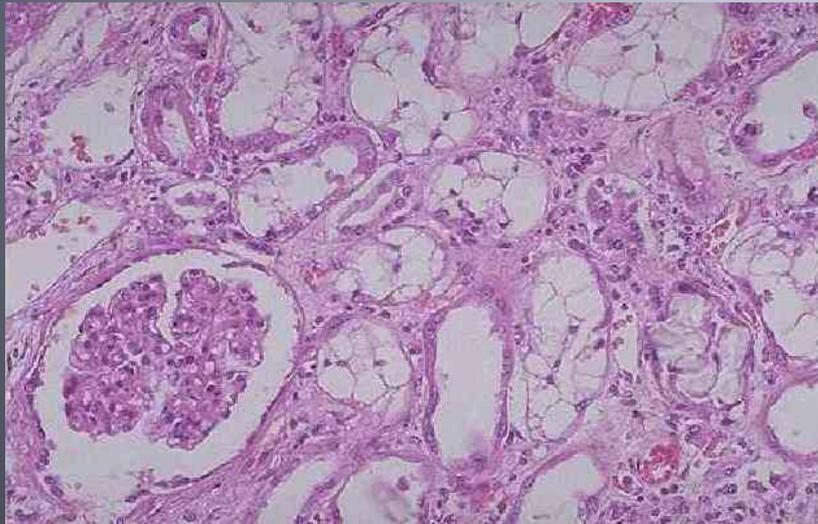


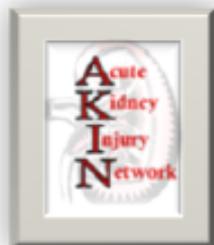
Патогенетический механизм развития ОПП при рабдомиолизе.



ОПП при рабдомиолизе:

Острый канальцевый некроз и миоглобиновые слепки.





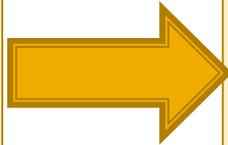
Критерии острого почечного повреждения

Стадии ОПП	Критерии креатинина	Критерии мочеотделения
I	↑ Концентрации сывороточного креатинина на 0,3 мг/дл (≥ 26 мкмоль/л), или ↑ от 1,5 до 2 раз в течение 48 часов	<0,5 мл/кг/ч более 6 ч.
II	↑ Концентрации сывороточного креатинина от 2 до 3 раз	<0,5 мл/кг/ч более 12 ч.
III	↑ Концентрации сывороточного креатинина >в 3 раза, либо ≥ 4.0 мг/дл (354 мкмоль/л) с острым ↑ > 0.5 mg/dl (44 мкмоль/л)	<0,3 мл/кг/ч за 24 ч либо анурия 12 ч.

Терапия рабдомиолиза.

Цели терапии:

- Прервать продолжающееся повреждение мышечной ткани (прекратить поступление миоглобина, К, и токсинов в кровь).
- Устранить гемодинамические нарушения вызванные плазмапотерей.
- Предотвратить формирование миоглобиновых слепков (защелачивание мочи и крови).



- При неэффективности профилактических мер по предотвращению ОПП – заместительная почечная терапия.
- Терапия прочих осложнений (ДВС, инфекционные осложнения и тд)

Терапия рабдомиолиза. ЧТО и КОГДА?

- **Инфузионная терапия:**
 1. Цель – восполнение объема, достижение темпов диуреза не менее 300 мл/ч.
 2. Подщелачивание мочи – предотвращение формирования миоглобиновых слепков и кристаллизации мочевой к-ты, поддержание рН мочи выше 6,5, рН крови 7,4-7,45.
 3. Коррекция ацидоза.
 4. Коррекция возможных нарушений свертывания, на поздних стадиях - гипопроотеинемии, анемии.

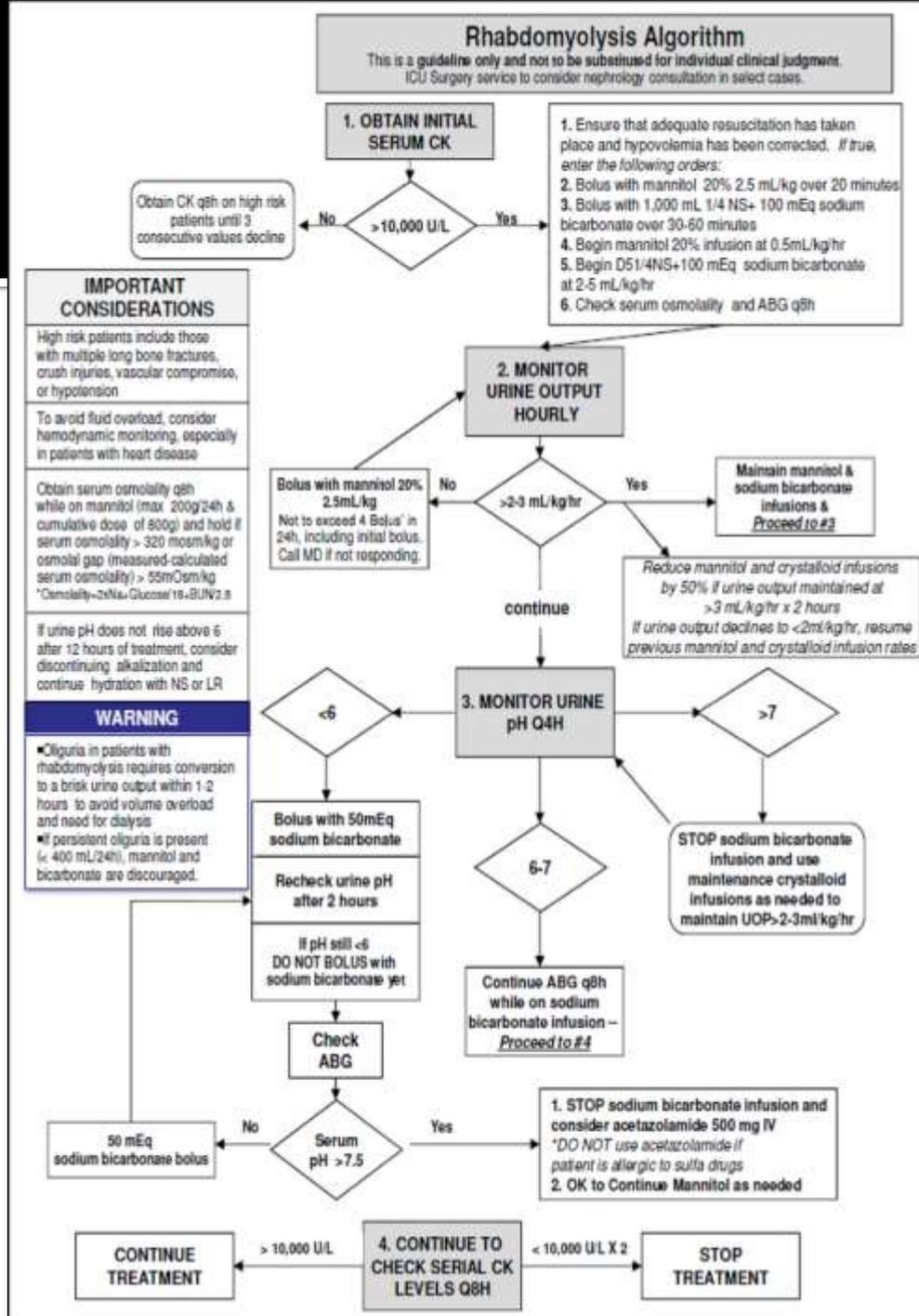
- **Эфферентная терапия** – удаление миоглобина и токсических продуктов (эффективна при раннем начале).

- **Заместительная почечная терапия.** Предпочтительный метод – продленные методики (ПГФ и ПГДФ) в связи с возможностью удаления миоглобина на старте и среднемолекулярных веществ.

- **Лечение прочих осложнений,** при необходимости – хирургическое.

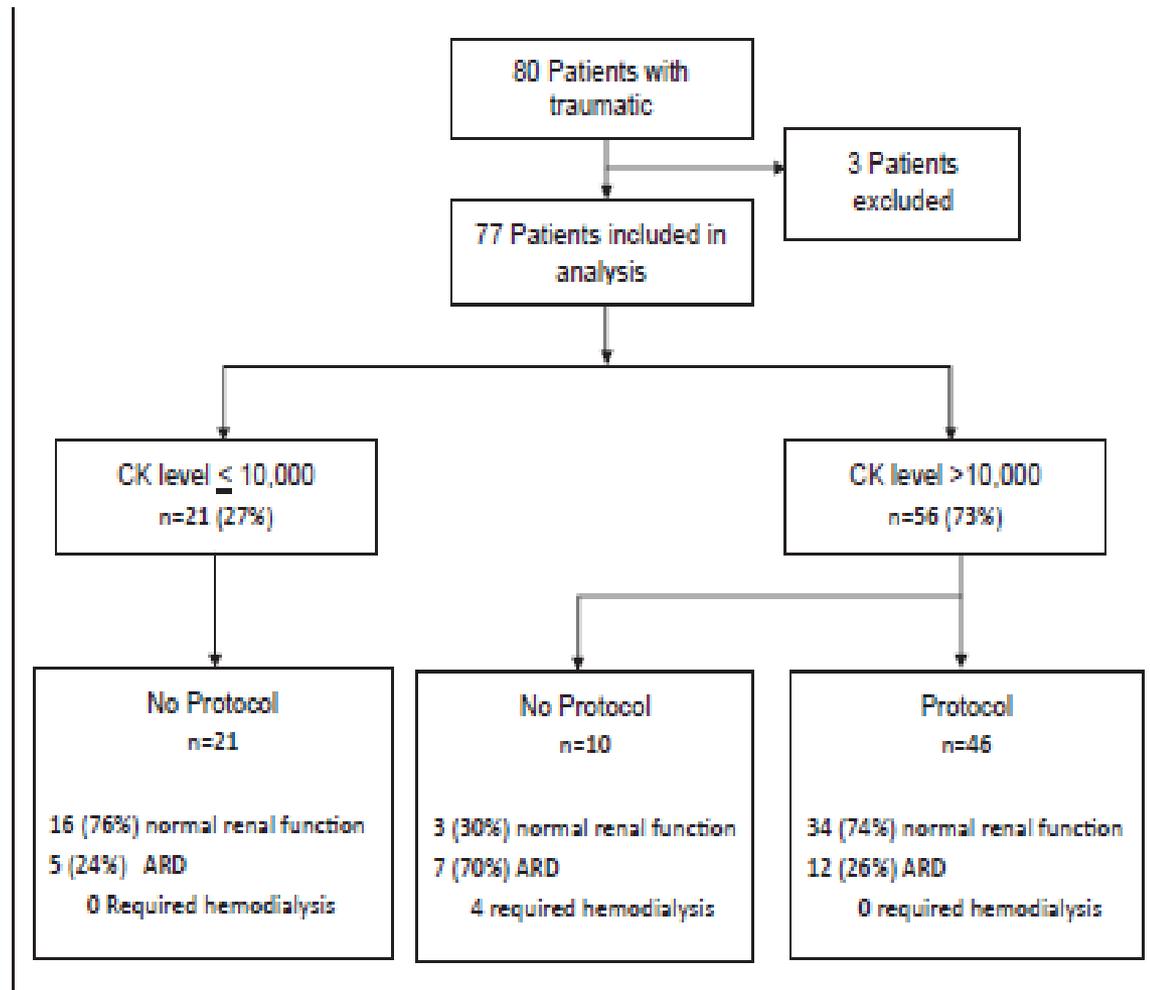
Использование манитола и бикарбоната натрия в лечении рабдомиолиза.

- Исследование по применению протокола лечения травматического рабдомиолиза в клинике Орегонского медицинского института США.
- Пациенты с тяжелым рабдомиолизом получали лечение согласно протоколу с использованием манитола, бикарбоната натрия, р-ров декстрозы, протокол основан на постоянном контроле рН крови и мочи, и темпа диуреза.
- Цель протокола – поддержание темпов диуреза 2-3 мл/кг/ч, рН мочи 6-7, рН крови 7,5 до снижения уровня КФК менее 10000 Ед/л.



Использование манитола и бикарбоната натрия в лечении рабдомиолиза. Результаты.

- 46 пациентов лечились согласно протоколу, 10 пациентов – стандартными методиками. 21 пациент – группа с легкой степенью рабдомиолиза.
- 4 из 10 пациентам на стандартной терапии проводился гемодиализ и лишь 3 пациента не показали снижения почечной функции.
- Из 46 пациентов получавших лечение по протоколу ЗПТ не потребовалась никому! И лишь 12 пациентов демонстрировали незначительное снижение почечной функции.



Терапия рабдомиолиза. ЧТО и КОГДА?

- **Инфузионная терапия:**
 1. Цель – восполнение объема, достижение темпов диуреза не менее 300 мл/ч.
 2. Подщелачивание мочи – предотвращение формирования миоглобиновых слепков и кристаллизации мочевой к-ты, поддержание pH мочи выше 6,5, pH крови 7,4-7,45.
 3. Коррекция ацидоза.
 4. Коррекция возможных нарушений свертывания, на поздних стадиях - гипопротейнемии, анемии.

- **Эфферентная терапия** – удаление миоглобина и токсических продуктов (эффективна при раннем начале).

- **Заместительная почечная терапия.** Предпочтительный метод – продленные методики (ПГФ и ПГДФ) в связи с возможностью удаления миоглобина на старте и среднемoleкулярных веществ. Показания для начала ЗПТ не отличаются от таковых при других видах ОПП.

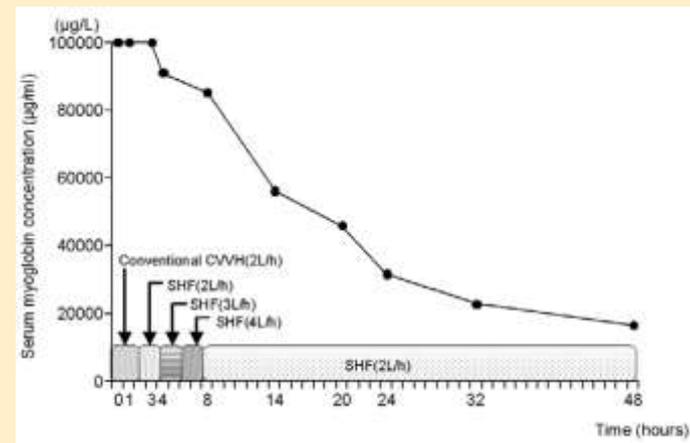
- **Лечение прочих осложнений,** при необходимости – хирургическое.

Удаление миоглобина. Эфферентная терапия и продленные конвекционные методики.

- Миоглобин 17 kd, несферическая молекула + электрический заряд – плохая диффузия. Миоглобин практически не диализируется.
- Может быть удален конвекционными методиками или плазмаферезом/плазмообменом.

- **Successful treatment of fulminating complications associated with extensive rhabdomyolysis by plasma exchange.** Kuroda M, Katsuki K, Uehara H, Kita T, Asaka S, Myazaki R, Akiyama T, Tofuku Y, Takeda R: *Artif Organs* 1981
- **Ronco C: Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance.** *Crit Care* 2005, 9:R90-95.
- **Plasmapheresis in a patient with rhabdomyolysis: a case report.** 2009 - Rohina Swaroop*, Raja Zabaneh and Nakul Parimoo

Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report.



Клинический случай.

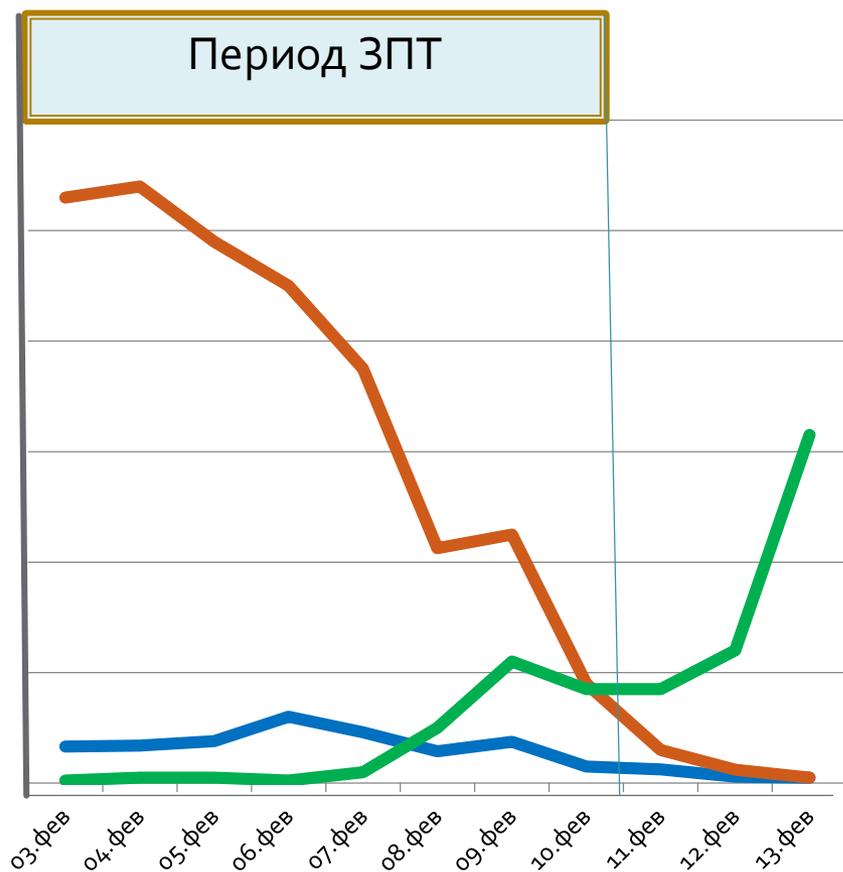
Ишемический + токсический рабдомиолиз – синдром позиционного сдавления + метадон.

Пациент П. 28 лет.

- Причина – употребление метадона.
- Время от события до поступления в стационар – 28 часов.
- Зона повреждения – левая голень.
- Время от поступления до начала ЗПТ – 9 часов.
- Период лечения ЗПТ – 9 суток.
- Количество процедур – 9 (2 ПВВГДФ, 7 ГД).
- Показатели на момент начала ЗПТ: max КФК 170930 Ед/л, Стартовый Cr=380 мкмоль/л, Ur=17 ммоль/л, K=6,8 ммоль/л, ЦВД +2 см H₂O, pH крови 7,27, pH мочи 5,0, Ca²⁺ 0,75 ммоль/л.
- Показания к началу ЗПТ – гиперкалиемия.
- Осложнения:
 - a. острый компартмент-синдром (подфасциальное давление 90 мм рт ст, УЗДГ данные за отсутствие кровотока по большеберцовой артерии). Выполнена фасциотомия в течение первых 7 часов в стационаре.
 - b. Гипопротеинемия (о.белок до 35 г/л).
 - c. Сепсис (прокальцитонин до 8,5)
- Суток в стационаре – 28.

Пациент П.

Динамика мочевины, креатинина, диуреза.



max КФК 170930 Ед/л
Стартовый Cr=380 мкмоль/л,
max Cr=534 мкмоль/л
Период олигоанурии 5 суток

креатинин
КФК
суточный диурез

Клинический случай.

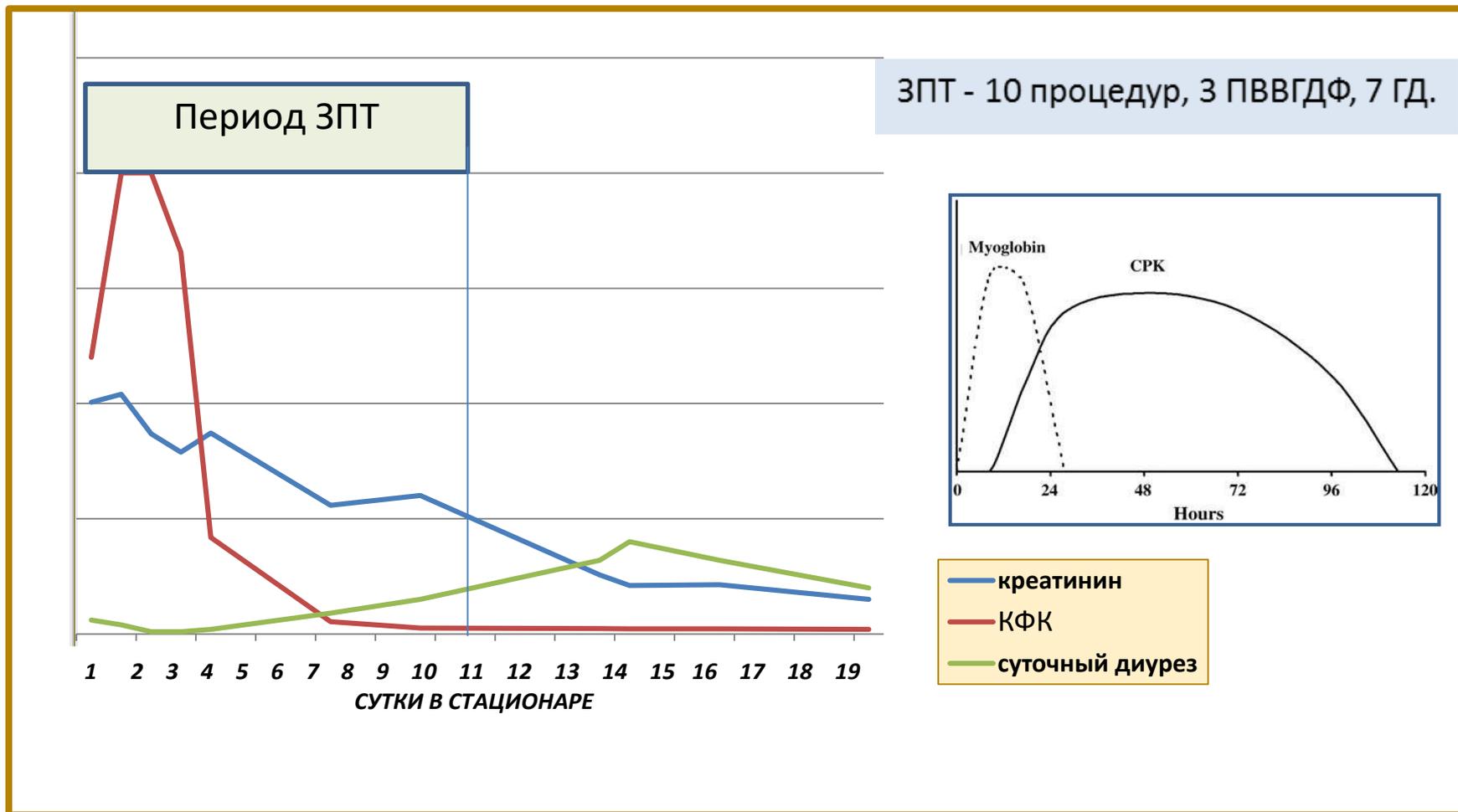
Ишемический рабдомиолиз – синдром позиционного сдавления.

Пациент М. 35 лет – повторный СПС в течение 1 года.

- Причина – злоупотребление алкоголем.
- Время от события до поступления в стационар – 37 часов.
- Зона повреждения – верхняя и нижняя конечности.
- Время от поступления до начала ЗПТ – 10 часов.
- Период лечения ЗПТ – 12 суток.
- Количество процедур – 10 (1 ПВВГДФ, 9 ГД).
- **Показатели на момент начала ЗПТ: max КФК 58860 Ед/л, Стартовый Cr=1006 мкмоль/л, Ur=42 ммоль/л, K=5,8 ммоль/л, ЦВД +10 см H₂O, pH крови 7,29.**
- Показания к началу ЗПТ – азотемия, анурия более 24 часов.
- Суток в стационаре – 18.

Пациент М.

Динамика мочевины, креатинина, диуреза.



Клинический случай. Краш-синдром.

Пациентка С. 58 лет.

- Причина – сдавление крышкой складной тахты в течение 18 часов.
- Время от снятия сдавления до поступления в стационар – 2 часа.
- Зона повреждения – верхняя конечность от середины плеча и ниже. Выраженный отёк, крупные фликтены.
- Макроскопически – красное окрашивание мочи.
- **max КФК 21560 Ед/л, maxCr=100,2 мкмоль/л, Ur=9ммоль/л, К=5,5 ммоль/л, рН мочи 6,0 – 7,0.**
- ЗПТ не потребовалось.
- Проводимая терапия – инфузионная до 6 л/сут солевые р-ры, На гидрокарбонат в/в, антибактериальная терапия.
- Суток в стационаре – 10.

Клинический случай.

Гипоксический вариант рабдомиолиза .

Пациентка М. 34 лет.

- Причина – посещение фитнес-клуба (впервые).
- Время от события до поступления в стационар – около 60 часов.
- Клиническая картина – темно-красное окрашивание мочи, слабость, боли в мышцах.
- **max КФК 17850 Ед/л, maxCr= 122 мкмоль/л, Ur=10,2 ммоль/л, K=5,5 ммоль/л, pH мочи 6,0 – 7,0.**
- ЗПТ не потребовалось.
- Проводимая терапия – инфузионная солевые р-ры, Na гидрокарбонат в/в.
- Суток в стационаре – 8.



Во всем хороша мера

Спасибо за внимание!