

УДК 616-053.2

ШЕЙМАН Б.С.¹, РОМАНЧА Т.Ю.², ВОЛОШИНА Н.А.², САФРОНОВА И.А.³, УРИНА А.А.³, ИЦЬ В.В.³¹ ГУ «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев³ Национальная детская специализированная больница «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины, г. Киев

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ И ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Резюме. В статье приведены результаты исследования и систематизации литературной информации относительно токсикокинетики токсичных веществ. Представлена информация о классификации разных экстракорпоральных технологий и их селективных детоксикационных свойствах. Систематизированы параметры эндотоксинов и селективных свойств экстракорпоральных технологий для эффективного применения последних с целью лечения острого повреждения почек на фоне острой гемолитической анемии.

Ключевые слова: острое повреждение почек, острая гемолитическая анемия, экстракорпоральные технологии лечения, показания к применению.

Введение

Известно, что летальность при остром повреждении почек (ОПП) в стадии острой почечной недостаточности (ОПН) в сочетании с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) колеблется в пределах от 36 до 95 %, и ежедневно в мире от этих причин умирает более 1400 человек. Частота возникновения ОПП в сочетании со СПОН у больных с тяжелым течением различных заболеваний составляет 10–25 % (Tillyard A. et al., 2005), а при ОПП в стадии ОПН — 5 %. Частота эпизодов ОПП в стадии ОПН, при которых необходима заместительная почечная терапия (ЗПТ), составляет 3–5 % от общего количества пациентов с ОПП (Uchino S., 2006). Смертность среди пациентов с ОПП в сочетании со СПОН, которые получали лечение в отделениях интенсивной терапии, составила 23–80 %; у пациентов с ОПП в стадии ОПН в сочетании со СПОН при использовании методов ЗПТ — 57–80 % (Tillyard A., 2005).

Разработка новых методов и подходов к терапии ОПП в сочетании со СПОН связана с 2–10-кратным увеличением смертности в этой категории больных, независимо от этиологии заболевания (Hoste E.A., et al., 2006). От 15 до 32 % пациентов, выживших после ОПП в сочетании со СПОН, остаются зависимыми от методов ЗПТ после выписки из больницы (Bagshaw S.M., 2006).

В Великобритании в 90 % всех существующих отделений интенсивной терапии обеспечивают ЗПТ и в большинстве случаев у пациентов с ОПП в стадии ОПН используют методы непрерывной (CRRT) ЗПТ — пролонгированной веновенозной гемофильтрации (CVVH) или пролонгированной

веновенозной гемодиализации (CVVHDF) (Wright SE. et al., 2003; Uchino S. et al., 2005). Во всем мире более 80 % больных с ОПП, ОПН, которые проходили лечение в отделениях интенсивной терапии и нуждались в методах ЗПТ, получали методы пролонгированной (CRRT) ЗПТ; 16,9 % пациентов — методы интермиттирующей (IRRT) ЗПТ, и 3,2 % — метод перитонеального диализа (PD) или метод медленной непрерывной ультрафильтрации (SCUF) (Uchino S. et al., 2005).

В Украине в 2012 году среди детей зарегистрировано 47 случаев ОПП в стадии ОПН в сочетании со СПОН. При этом из 912 детей, находившихся на лечении с использованием методов ЗПТ, у 182 (20 %) почечное повреждение (ОПН) развилось на фоне острой гемолитической анемии (ОГА) (рис. 1).

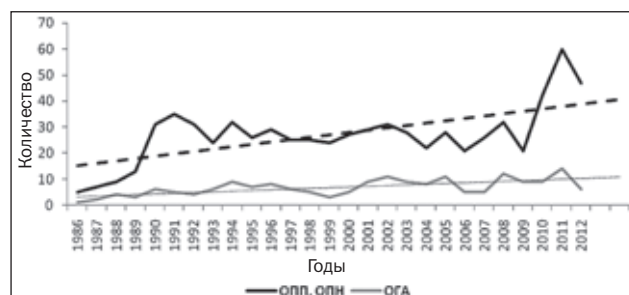


Рисунок 1. Динамика количества детей с ОПП в стадии ОПН и ОГА, ОПП в стадии ОПН за период 1986–2012 гг.

© Шейман Б.С., Романча Т.Ю., Волошина Н.А., Сафронова И.А., Урина А.А., Иць В.В., 2014
© «Медицина неотложных состояний», 2014
© Заславский А.Ю., 2014

Показатель летальности в этой группе больных составил 48,9 %.

Среди наиболее распространенных ксенобиотиков, обладающих гематотоксическими свойствами, ведущая роль принадлежит соединениям с окислительным потенциалом (дапсон, фенотиазопиридин), меди (болезнь Вильсона — Коновалова), свинцу, ядам насекомых, змеиному яду, гидриду мышьяка, хлоратам, различным медикаментам и химическим веществам, кислороду, радиоизлучению. При этом повреждение почек, высокие риски возникновения которых обусловлены высвобождением из разрушенных эритроцитов свободного гемоглобина, возникает в результате образования и кристаллизации в почечных канальцах солянокислого гематина. Вполне понятно, что разрешение ОПП и выживание самого пациента зависит, с одной стороны, от адекватности мероприятий ЗПТ, с другой — от эффективности мероприятий по прекращению гемолиза и элиминации свободного гемоглобина из кровяного русла.

Многогранность детоксикационных эффектов методов ЗПТ позволяет рассматривать их применение не только для замещения утраченных функций почек, но и в роли дополнительной терапии для лечения сепсиса, острых отравлений, нормализации электролитов и микроэлементов, водного баланса организма, в том числе и для элиминации свободного гемоглобина с целью предотвращения или усугубления ОПП на фоне гемолиза.

Цель работы: повысить эффективность лечения острой гемолитической анемии, осложненной развитием ОПП в стадии ОПН, путем систематизации критериев, позволяющих оптимизировать назначение и выбор экстракорпоральных технологий (ЭТ) лечения, их опций и модальностей.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением в период 1986—2012 гг. находились 173 ребенка, которые получали лечение в Украинском центре детской токсикологии, интенсивной и эффективной терапии (далее — Центр) НДСБ «ОХМАТДЕТ» МЗ Украины. У всех детей было диагностировано ОПП в стадии ОПН, которое развивалось на фоне острого гемолиза токсического генеза. Все дети получали специализированное лечение с использованием ЗПТ (базисная экстра- или интракорпоральная терапия — перитонеальный диализ или гемодиализ), а также индивидуализированные по показаниям вспомогательные экстракорпоральные технологии лечения — пролонгированные методики гемодиализа, гемофильтрации, гемодиализа, обменного плазмафереза, «Прометеус»-технология.

У всех больных на этапе госпитализации проводили токсикометрические исследования параметров эндотоксемии с определением токсининдуцированной цитолитической активности эндотоксинов в крови, размеров их молекул и частиц.

Результаты исследования

Установлено, что причинами острого гемолиза в 34 случаях (19,7 %) была острая иммунная гемоли-

тическая анемия (ГА); в 43 (24,9 %) — острая токсическая ГА; в 90 случаях (52,0 %) — микроангиопатия (чаще как результат течения гемолитико-уремического синдрома) и в 6 случаях (3,5 %) — дефицитная ОГА.

1. Систематизация информации об основных этиопатогенетических механизмах острого гемолиза

Результаты систематизации информации о гемических гипоксиях, обусловленных снижением содержания Hb, представлены в табл. 1.

Как следует из представленных данных, среди причин острого гемолиза, с которым наиболее часто сталкивается специалист в области анестезиологии и интенсивной терапии, ведущие позиции занимают токсины (соединения с окислительным потенциалом — дапсон, фенотиазопиридин), медь и ее соединения (включая болезнь Вильсона — Коновалова), иммунологические нарушения (острая иммунная ГА), инфекционные микроорганизмы, механические травмы.

Диагностика наличия и причин острого гемолиза не представляется сложной, однако требует проведения всего необходимого комплекса исследований для верификации этиопатогенетических механизмов его возникновения, что предопределяет стратегию и тактику интенсивной терапии.

Принципиальным для формирования стратегии лечения является проведение мероприятий дифференциальной диагностики между внутрисосудистым и внесосудистым гемолизом: общий Hb, свободный Hb, общий билирубин крови с фракциями, Ht, количество эритроцитов в периферической крови, уровень ретикулоцитов. Снижение уровня общего Hb, количества эритроцитов в периферической крови на фоне повышения уровня свободного Hb, ретикулоцитов и общего билирубина крови за счет непрямой фракции указывает на наличие внутрисосудистого гемолиза (отравления, иммунологические нарушения, инфекционные микроорганизмы). Изложенные выше параметры на фоне отсутствия повышенного уровня свободного Hb указывают на внесосудистый гемолиз (механические травмы, кровоизлияния в органы и ткани).

При подтверждении внутрисосудистого гемолиза продолжают дифференциальную диагностику в следующих направлениях:

— диагностика острой гемолитической анемии иммунного генеза: проба Кумбса (прямая-непрямая), антиэритроцитарные антитела, холодовые антитела, тепловые антитела, пунктат костного мозга;

— диагностика гемолиза на фоне микроангиопатии (напр., ГУС): уровень тромбоцитов, морфология эритроцитов с определением количества шистоцитов, коагулограмма, мочевины, креатинин крови, длительность кровотечения по В. Дуке;

— диагностика гемолиза в результате нарушения обмена веществ в эритроцитах: определение уровня Г-6-ФДГ, 2–3-ДФГ;

Таблица 1. Причины возникновения острого гемолиза

Токсины	Ретикулоэритроцитарная гиперактивность	Иммунологические нарушения	Инфекционные организмы	Механические травмы	Внутренние нарушения эритроцитов	Приобретенные нарушения мембраны эритроцитов	Нарушения обмена веществ в эритроцитах	Нарушение синтеза и функций гемоглобина
Соединения с окислительным потенциалом (дапсон, фенотиазо-пиридин)	Гиперспленический синдром	Аутоиммунные гемолитические анемии	Бабезиоз	Гипергемоглобинурия	Врожденные нарушения мембраны эритроцитов	Гипофосфатемия	Дефицит 2-3-ДФГ	Hb C болезнь
Медь (болезнь Вильсона)		Холодовые антитела	Бартонелла бакциллиформная	Скелетная травма	Наследственный овалоцитоз	Пароксизмальная ночная гемоглобинурия	Дефицит Г-6-ФДГ	Hb S-C болезнь
Свинец		Пароксизмальная холоддовая гемоглобинурия	Плазмодий тропический	Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром	Наследственный сфероцитоз			Hb E болезнь
Яды насекомых		Тепловые антитела	Плазмодий малярийный	Нарушения сердечного клапана				Серповидноклеточная анемия
Змеиный яд			Инфекционные эндотоксины					Талассемия
Гидрид мышьяка			Клостридия					Met-Hb
Хлораты			α - и β -гемолитический стрептококк					CO-Hb
Разные медикаменты и химические вещества			Менингококки					
Кислород								
Радиоизлучение								

Таблица 2. Механизмы, определяющие селективные детоксикационные свойства экстракорпоральных технологий

Градации молекул/частиц вещества	ММ и размер молекул/частиц (Дт/нм)	Представители	Преимущественные селективные механизмы детоксикации
Молекулы малого размера и малой ММ	< 500 Дт (< 10 нм)	Мочевина, креатинин, K ⁺ , H ⁺ , литий	Диализ
Молекулы/частицы среднего размера и средней ММ	500–5000 Дт (10–200 нм)	Лекарственные средства, свободный Hb	Фильтрация
Частицы большого размера и большой ММ	5000–50000 Дт (> 200 нм)	Цитокины, комплемент, ЦИК, мембраны эритроцитов	Фильтрация, плазмаферез

— диагностика острой ГА токсического генеза: при наличии данных об остром отравлении — химико-токсикологическое исследование биосред.

Одним из важных компонентов интенсивной терапии острого гемолиза являются экстракорпоральные технологии, которые, с одной стороны, позволяют предотвратить негативное влияние свободного Нв на функции почек, с другой — заместить утраченные функции почек при возникновении ОПП. При этом для выбора ЭТ клиницисту необходимо знать токсикокинетические характеристики экзо- или эндотоксинов, преимущественно накопленных в кровяном русле пострадавшего.

2. Систематизация информации о параметрах массообменников, обуславливающих преимущественные селективные детоксикационные свойства ЭТ

Результаты систематизации информации о свойствах ЭТ представлены в табл. 2.

Как следует из информации, представленной в табл. 2, с учетом токсикометрических характеристик свободного Нв (молекулярная масса и размер частиц), основные ЭТ, с помощью которых можно эффективно элиминировать этот продукт из кровяного русла, профилируя возникновение ОПП — это гемодиффузионные и аферезные методы лечения. При этом в условиях возникновения ОПП в стадии ОПН на фоне острого гемолиза возникают показания к применению диализных технологий как методов ЗПТ (для элиминации уремических токсинов).

Таким образом, одним из важных направлений в использовании ЭТ у больных с гемолизом, осложнившимся ОПП в стадии ОПН, является применение методов, в основе которых находятся механизмы диализа (замещение утраченных функций почек — ЗПТ) и фильтрации (предотвращение усугубляющего действия свободного Нв на почечную ткань).

3. Токсикометрические исследования эндотоксемии у пациентов с гемолитической анемией, ОПП в стадии ОПН

При исследовании токсикометрических характеристик эндотоксемии было установлено, что у 9 пациентов (4,95 %) наиболее выраженные токсические свойства (основная мишень для ЭТ) демонстрировали эндотоксины с размером молекул < 10 нм (1-я группа); у 77 пациентов (42,31 %) — с размером частиц 10–200 нм (2-я группа); и у 96 пациентов (52,74 %) — с размером частиц > 200 нм (3-я группа).

С учетом изложенной выше информации о селективных свойствах ЭТ можно сделать заключение о том, что, кроме базисных методов ЗПТ (экстра- или интракорпоральные технологии), для эффективного лечения эндотоксемии, обусловленной ОПП в стадии ОПН и острым гемолизом, необходимо использовать следующие модальности ЭТ:

— у пациентов 1-й группы — методы интермиттирующего или пролонгированного гемодиализа;

— у пациентов 2-й группы — методы интермиттирующей или пролонгированной гемодиффузии;

— у пациентов 3-й группы — методы интермиттирующей или пролонгированной гемодиффузии, обменного плазмафереза, «Прометеус»-технологии.

Выводы

Токсикометрические исследования параметров эндотоксемии с определением токсининдуцированной цитолитической активности эндотоксинов в крови, размеров их молекул и частиц у больных с острой гемолитической анемией, ОПП в стадии ОПН позволяют индивидуализировать и оптимизировать выбор опций и модальностей экстракорпоральных технологий лечения, предопределив их высокую эффективность не только как методов ЗПТ, но и как методов профилактики ОПП.

Список литературы

1. Agarwal R., Cronin R.E. Heterogeneity in gentamicin clearance between high-efficiency hemodialyzers // *Am. J. Kidney Dis.* — 1994. — 23. — 47-51 (A).
2. Agha-Razii M. et al. Continuous veno-venous hemodiafiltration for the treatment of spontaneous tumor lysis syndrome complicated by acute renal failure and severe hyperuricemia // *Clin. Nephrol.* — 2000. — 54 (1). — 59-63.
3. Bunchman T.E. et al. Continuous arterial-venous diahemofiltration and continuous veno-venous diahemofiltration in infants and children // *Pediatr. Nephrol.* — 1994. — 8. — 96-102.
4. Burgess E. Prolonged hemodialysis in methanol intoxication // *Pharmacotherapy.* — 1992. — 12 (3). — 238-9.
5. Chow M.T. et al. Hemodialysis-induced hypophosphatemia in a normophosphate-mic patient dialyzed for ethylene glycol poisoning: treatment with phosphorus-enriched hemodialysis // *Artif. Organs.* — 1998. — 22. — 905-907.
6. Chow M.T. et al. Treatment of acute methanol intoxication with hemodialysis using an ethanol-enriched, bicarbonate-based dialysate // *Am. J. Kidney Dis.* — 1997. — 30. — 568-570.
7. Davenport A. Hemofiltration in patients with fulminant hepatic failure // *Lancet.* — 1991. — № 338. — P. 1604-1608.
8. Fleming F. et al. Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children. A comparison of hemofiltration and peritoneal dialysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1995. — 109 (2). — 322-331.
9. *Handbook of Dialysis* / Eds. J.T. Daugirdas, T.S. Ing. — 2nd ed. — 1994. — P. 196.
10. Honore' P.M., Joannes Boyau O., Merson L. et al. The big bang of hemofiltration: the beginning of a new era in the third millennium for extracorporeal blood purification! // *Int. J. Artif. Organs.* — 2006. — Vol. 29, № 7. — P. 649-659.
11. Jaing T.H. et al. Tumor lysis syndrome in an infant with Langerhans cell histiocytosis successfully treated using continuous arteriovenous hemofiltration // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2001. — 23 (2). — 142-144.
12. Latta K. et al. Continuous arteriovenous haemofiltration in critically ill children // *Pediatr. Nephrol.* — 1994. — 8. — 334-337.
13. Riegel W., Habicht A., Ulrich C., Kohler H. Hepatoactive substances eliminated by continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure patients // *Kidney Int.* — 1999. — Vol. 56 (suppl. 72). — P. 67-70.
14. Ronco C. et al. Acute renal failure in infancy: treatment by continuous renal replacement therapy // *Intensive Care Med.* — 1995. — 21. — 490-499.

15. Paret G. et al. Continuous arteriovenous hemofiltration after cardiac operations in infants and children // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1992. — 104. — 1225-1230.

16. Sakarcan A. et al. Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome: the role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration // *Pediatr. Nephrol.* — 1994. — 8. — 351-353.

17. Zobel G. et al. Continuous extracorporeal fluid removal in children with low cardiac output after cardiac operations // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1991. — 101. — 593-597.

18. Zobel G. et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill neonates // *Kidney Int.* — 1998. — 53 (Suppl 66). — S169-S173.

19. Алексеев Г.И., Бидерман Ф.М. Организационно-тактические и лечебные аспекты неотложной помощи при острых отравлениях // Неотложные состояния в клинике внутренних болезней: Доклад VI Всероссийского съезда терапевтов. — Горький, 1990. — С. 257-258.

20. Амберт Э. Избирательная токсичность: Пер. с англ. — М.: Мир, 1971. — 227 с.

21. Глоzman O.C., Касаткина А.П. Детоксикационная терапия при острых отравлениях и аутоинтоксикациях. — Ташкент: Медицина, 1970. — 320 с.

22. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С. Актуальные проблемы диагностики и лечения острых экзогенных отравлений // *Терапевт. арх.* — 1996. — Т. 68, № 10. — С. 74-79.

23. Лужников Е.А., Гольдфарб Ю.С., Мусселиус С. // *Анестезиология и реаниматология.* — 1993. — № 1. — С. 55-66.

24. Лужников Е.А., Костомарова Л.Г. Острые отравления. — М.: Медицина, 1989. — С. 432.

25. Маркова И.В., Афанасьев В.В., Цыбулькин Э.К., Неженцев М.В. Клиническая токсикология детей и подростков. — СПб.: Интермедика, 1998. — С. 302.

26. Сосюкин А.Е. Сорбционно-диализная терапия при острых пероральных отравлениях фосфорорганическими инсектицидами // *Экстракорпоральная детоксикация и гемокоррекция в клинической практике* // *Тр. Воен.-мед. акад.* — СПб.: ВМедА, 1993. — Т. 223. — С. 37-42.

27. Цыбулькин Э.К. Активная детоксикационная терапия // *Клиническая токсикология детей и подростков* / Под ред. И.В. Марковой и др. — СПб.: Интермедика, 1998. — С. 105-110.

Получено 20.01.14 ■

Шейман Б.С.¹, Романча Т.Ю.², Волошина Н.А.², Сафронова І.А.³, Урин А.А.³, Іць В.В.³

¹ ДУ «Науковий центр превентивної токсикології, харчової й хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ

² Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

³ Національна дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ» МОЗ України, м. Київ

ГЕМОЛИТИЧНА АНЕМІЯ Й ГОСТРЕ УШКОДЖЕННЯ НИРОК

Резюме. У статті наведені результати дослідження й систематизації літературної інформації щодо токсикокинетики токсичних речовин. Надано інформацію про класифікацію різних екстракорпоральних технологій і їх селективні детоксикаційні властивості. Систематизовано параметри ендотоксинів і селективних властивостей екстракорпоральних технологій для ефективного застосування останніх з метою лікування гострого ушкодження нирок на фоні гострої гемолітичної анемії.

Ключові слова: гостре ушкодження нирок, гостра гемолітична анемія, екстракорпоральні технології лікування, показання до застосування.

Sheyman B.S.¹, Romancha T.Yu.², Voloshina N.A.², Safronova I.A.³, Urin A.A.³, Its V.V.³

¹State Institution «Scientific Center for Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety named after Academician L.I. Medved of Ministry of Healthcare of Ukraine»

²National Medical University named after A.A. Bogomolets

³National Children's Specialized Hospital «Mother and Child Healthcare» of Ministry of Healthcare of Ukraine, Kyiv, Ukraine

HEMOLYTIC ANEMIA AND ACUTE KIDNEY INJURY

Summary. The article presents the results of research and systematization of literature information regarding toxicokinetics of toxic substances. There is provided information on the classification of the different extracorporeal technologies and their selective detoxification properties. We systematized parameters of endotoxins and selective properties of extracorporeal technologies for the effective application of the latter to treat acute kidney injury on a background of acute hemolytic anemia.

Key words: acute kidney injury, acute hemolytic anemia, extracorporeal treatment technology, indications for use.