

© О.Д.Ягмуров, Л.В.Петров, 2011
УДК 616.61-02:615.372

О.Д. Ягмуров¹, Л.В. Петров¹

МОРФОЛОГИЯ ОСТРЫХ ЭКЗОГЕННЫХ НЕФРОТОКСИЧЕСКИХ ВОЗДЕЙСТВИЙ

O.D. Yaghmourov, L.V. Petrov

MORPHOLOGY OF ACUTE EXOGENOUS NEPHROTOXIC INJURES

¹Кафедра судебной медицины и правоповедения Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Острые отравления экзотоксинами характеризуются высокой летальностью. При этом, примерно 20% случаев острой почечной недостаточности (ОПН) – следствие химических воздействий. Структурные изменения в почечной ткани у погибших от отравлений различными токсинами зачастую неспецифичны. С другой стороны – морфологическая картина экзотоксической почки зависит от свойств конкретных ядов и их метаболитов. В обзоре особое внимание уделено признакам повреждения почечной ткани, специфичным для каждой группы наиболее распространенных нефротоксикантов.

Ключевые слова: отравления острые, нефротоксины, почки, морфология.

ABSTRACT

Acute poisoning by exotoxins are characterized by high mortality. Moreover, approximately 20% of cases of acute kidney injury (AKI) - is a consequence of chemical exposures. Structural changes in renal tissue of the dead of poisoning by various toxins are often nonspecific. On the other hand the morphological picture exotoxic kidney depends on the properties of specific toxins and their metabolites. In this review special attention is paid to signs of damage of the kidney tissue, specific to each group of the most common nephrotoxins.

Key words: acute poisoning, nephrotoxins, kidney morphology .

Количество летальных исходов в результате острых отравлений в развитых странах мира, в том числе и в Российской Федерации, ежегодно возрастает. Больничная летальность составляет 12–13% от всех умерших от отравлений, при этом в неспециализированных стационарах этот показатель в 2,6 раза превышает таковой в токсикологических центрах. Средний показатель больничной летальности при острых химических отравлениях в России значительно превышает аналогичные показатели развитых стран, в которых он составляет не более 1–2% [1].

Частота регистрируемых случаев острой почечной недостаточности (ОПН) составляет около 2 на 1000, а в отделениях интенсивной терапии составляет от 5 до 15% [2, 3]. По мнению некоторых исследователей примерно 20% случаев ОПН – следствие химических воздействий, главным образом, лекарственных средств [3, 4].

Столь неблагоприятная ситуация требует постоянной токсикологической настороженности как от клиницистов, так и от патологоанатомов.

Нефротоксичность – это свойство химических веществ, действуя на организм немеханическим путем, вызывать структурно-функциональные нарушения почек. Нефротоксичность может проявляться как вследствие прямого взаимодействия химических веществ (или их метаболитов) с паренхимой почек, так и опосредованного действия, 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) [3, 5, 6].

В строгом смысле нефротоксикантами могут быть названы лишь те, непосредственно действующие на почки вещества, к которым порог чувствительности органа существенно ниже, чем у других органов и систем. Однако на практике часто нефротоксикантами называют любое вещество, обладающее нефротоксичностью. Перечень токсикантов с относительно высокой прямой нефротоксичностью и известных веществ, оказывающих опосредованное выраженное токсическое действие на почки, включает более 300 наименований [2].

Ягмуров О.Д. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 6/8, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра судебной медицины и правоповедения.

Количество нефротоксических воздействий также весьма велико. Наиболее подробный их перечень включает три основных группы – собственно ядовитые агенты, терапевтические и диагностические препараты, а также количественные изменения физиологических веществ [7]. Е.А. Лужников [8] выделяет специфические и неспецифические поражения почек экзотоксической природы. Морфологическим субстратом специфических поражений почек, вызванных нефротоксинами, является картина «выделительного некронефроза», при остром внутрисосудистом гемолизе – пигментного, а при отравлениях гепатотоксинами – холестического нефроза. Неспецифические поражения почек характеризуются белковой дистрофией, миоглобинурийным нефрозом (при остром рабдомиолизе), кортикальным некрозом [2, 8, 9]. Поражение почек может быть и опосредованным через иммуннопатологические реакции [10].

Известно, что токсикодинамические эффекты ксенобиотиков зависят от стадии (фазы) интоксикации. В токсикогенной фазе, протекающей в присутствии токсической концентрации яда в крови, его эффекты зависят от вида и функциональной роли определенных рецепторов, с которыми взаимодействует токсикант. В свою очередь, для соматогенной фазы, наступающей после выведения яда из организма, характерно появление синдромов, связанных с развившимся поражением определенных органов или систем [11].

Почки, являясь экскреторным органом, поражаются при многих отравлениях.

Высокая чувствительность почек к действию токсикантов определяется:

- высокой интенсивностью почечного кровотока и чувствительностью органа к гипоксии;
- способностью концентрировать ксенобиотики в процессе образования мочи;
- обратной резорбцией части экскретируемых ксенобиотиков в клетки эпителия почечных канальцев;
- биотрансформацией ксенобиотиков, сопровождающейся в ряде случаев образованием высокотоксичных промежуточных продуктов [2, 7].

У людей старших возрастных групп даже с минимальными нарушениями функции почек токсические эффекты могут быть выражены более значительно [11].

Морфологическая картина экзотоксической почки во многом зависит от свойств ядов и их метаболитов. При отравлениях нередко развивается некронефроз, вызванный непосредственным токсическим воздействием ядов на канальцевый эпителий. В ходе процессов реабсорбции концентра-

ция отравляющего вещества в просвете канальцев резко возрастает, при контакте с ним происходит коагуляция тканей, что обуславливает избирательность повреждения именно канальцев [2, 12].

При отравлениях солями тяжелых металлов, этиленгликолем, четыреххлористым углеродом, крепкими органическими и неорганическими кислотами (щавелевая, серная, соляная, уксусная и др.) развивается некронефроз, вызванный непосредственным токсическим воздействием ядов на канальцевый эпителий. Несмотря на сходство патогенеза, морфологическая картина при токсическом действии этих веществ может иметь отличия, определяемые как природой вещества, так и длительностью постинтоксикационного периода.

При отравлении ядами, блокирующими сульфгидрильные группы (соединения тяжелых металлов и др.), характерным является коагуляционный некроз эпителия почечных канальцев [13]. Классическим примером морфологической динамики некронефроза считается так называемая сулемовая почка. Типичные для нее макро- и микроскопические изменения дают в начале 1-й недели в связи с резким полнокровием сосудов картину большой красной сулемовой почки; к концу 1-й недели – малой бледной сулемовой почки с распространенным коагуляционным некрозом эпителия, отторжением секвестров и регенерацией нефроцитов почечных канальцев; на 2-й неделе – большой бледной сулемовой почки (на разрезе широкое бледно-серое корковое вещество почки контрастирует с ярко-розовыми влажными почечными пирамидами). Гистологически выявляются расширение почечных канальцев, регенерация эпителия (эндотелиоподобные гетерохромные клетки с уродливыми ядрами, митозами, амитозами), образование симпластов, в почечных пирамидах – круглоклеточные инфилтраты вокруг цилиндров [14, 15].

Следует отметить, что ртутьорганические соединения при острых интоксикациях не вызывают столь характерных макрокопических изменений. Дистрофические изменения в почках обычно умеренно выражены, тогда как на первый план выходят клинические и морфологические проявления поражения центральной нервной системы [16].

Отравление этиленгликолем влечет за собой симметричный кортикальный некроз почек, сочетающийся с гликолевым нефрозом. При гликолевом нефрозе почка увеличена, на разрезе влажная. Гистологически определяются тромбы в капиллярах клубочков, баллонная дистрофия эпителия канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона с кристаллами оксалатов в их просвете и внутри клеток. При электронно-микроскопическом

исследованиях выявляют образование вакуолей в результате резкого расширения цистерн эндоплазматической сети. Нефроциты в состоянии баллонной дистрофии могут длительно не отторгаться, замедляя регенерацию ткани почки [17, 18]. В случаях смерти от отравления этиленгликолем в период почечных изменений (обычно на 7–14-е сутки отравления) макроскопически почки увеличены в размерах с множеством кровоизлияний в коре, которые распространяются в глубь ткани («большая пестрая почка»). Там же видны серовато-желтоватые участки, тотальные, субтотальные или сегментарные некрозы [15, 18].

При отравлении дихлорэтаном отмечается жировая дистрофия нефроцитов почечных канальцев проксимальных и дистальных отделов нефрона. Четыреххлористый углерод и хлороформ вызывают гидропическую дистрофию нефроцитов извитых почечных канальцев с образованием крупных вакуолей вследствие расширения цистерн эндоплазматической сети [17]. В случаях смерти от отравления четыреххлористым углеродом макроскопически отмечают большие дряблые бледно-желтые почки с широкой светлой корой и точечными кровоизлияниями.

Острый гемоглобинурийный нефроз развивается при отравлении гемолитическими ядами (уксусной кислотой, мышьяковистым водородом, медным купоросом, аминсоединениями, нитросоединениями и др.) [2]. При этом морфологические изменения отражают транспорт гемоглобина по системе нефрона. При отравлении уксусной кислотой гистологически обнаруживается поражение эпителия канальцев проксимальных отделов нефрона, вызванное реабсорбцией гемоглобина. Процесс сопровождается разрывом канальцев дистальных отделов нефрона с выходом в строму содержимого канальца, воспалительной реакцией вокруг него и последующей его облитерацией [7, 15].

Для макроскопической картины гемолитического поражения почек типично окрашивание пирамид геминовым пигментом в коричнево-красный цвет, иногда с наличием буро-красной исчерченности. Эти изменения, обусловленные наличием пигментных цилиндров, могут выявляться через 12–24 ч от момента поступления яда и служат одним из наиболее ранних макроскопических признаков отравления гемолитическими ядами. Размеры почек при этом могут быть существенно не увеличены. Подобная характерная картина гемоглобинурийного нефроза свидетельствует о массивном гемолизе. Увеличенные в размерах почки с легко снимающейся капсулой, бледной или несколько желтоватой корой, серо-красными пирамидами, на

которых различима буро-красная радиальная исчерченность, характерны для более поздних стадий таких отравлений. В этот период изменения почек, как правило, сопровождаются наличием характерной для гемолиза желтушности кожи и слизистых. Морфологическая картина пигментного (гемоглобинурийного) нефроза отмечается при пищевых отравлениях, в частности грибами (строчки, бледная поганка) [15, 19, 20]. Аналогичная картина характерна и для гемоглобинурийного нефроза, обусловленного посттрансфузионными осложнениями. Однако нередко при наличии гемолиза макроскопические изменения почек соответствуют описанным при других видах острой почечной недостаточности. Признаки гемолитического поражения могут почти полностью исчезать и после продолжительного форсированного диуреза.

Макроскопически при кортикальном некрозе почки значительно увеличены, фиброзная капсула напряжена и отделяется легко. Поверхность почек представляется пятнистой, мраморной, с чередованием сероватых, желтых и красных участков. Кортикальный слой гомогенный, сухой, грязно-желтый с наличием геморрагического пояса по периферии некроза. Часто некротизированы и бертиниевы столбы. Пирамиды светло-розовые или грязно-красные, радиальная исчерченность их не всегда четкая. Магистральные сосуды почек обычно свободны. Иногда обнаруживаются некрозы и в пирамидах [21, 22].

Происхождение кортикальных некрозов может быть связано с острыми нарушениями кровообращения. В частности, ишемические некрозы иногда развиваются при отравлениях метгемоглобинообразователями [23, 24].

Считается, что при экзогенных интоксикациях кортикальный некроз носит очаговый характер.

В связи с неспецифичностью изменений почек следует проводить дифференциальную диагностику с заболеваниями и состояниями, сопровождающимися другими видами пигментного нефроза (миоглобинурийного, смешанного). Одной из причин пигментного нефроза является позиционное сдавление, а также сходные с ним состояния, при которых имеются нарушения кровообращения в конечностях (длительное вынужденное положение, например, выраженное сгибание в коленных суставах, связывание конечностей и т.п.), длительные комы, обусловленные отравлением этанолом, наркотиками, оксидом углерода и другими токсичными, а иногда и лекарственными веществами [9, 25–27]. Токсический рабдомиолиз описан, например, при комбинированном отравлении амитриптилином и хлордиаципоксидом [28, 29].

Особое место в структуре экзогенных нефротоксических воздействий занимают отравления спиртосодержащими жидкостями, или суррогатами алкоголя. Морфологические изменения в этих случаях не отличаются какой-либо специфичностью и определяются, в первую очередь, наличием токсичных примесей. При отравлениях жидкостями, содержащими, помимо смеси спиртов, диметилфталат, в почках отмечались расстройства кровообращения. При этом, на фоне полнокровных мозгового и коркового вещества отмечались явления сладжа и стаза, отек интерстиция, изредка кровоизлияния, микротромбы в капиллярах. В венах встречались фибриновые, гиалиновые и смешанные тромбы. В нефротелии проксимальных канальцев выявлялась гиалиново-капельная, гидропическая или зернистая дистрофия, нередко с переходом в некроз. В нефротелии дистальных канальцев определялись отложения буроватого пигмента по типу синдрома базальной инкрустации нефротелия. Как в проксимальных, так и дистальных канальцах отмечались тотальное пропитывание цитоплазмы клеток нефротелия зеленоватым пигментом, их гибель и образование в просветах канальцев цилиндров из этого же пигмента [30].

Некоторые авторы считают, что расстройства кровообращения в почках при острой этанольной интоксикации и отравлениях суррогатами алкоголя встречаются с одинаковой частотой [31, 32].

Существенные отличия наблюдаются в характере и выраженности дистрофических процессов. Так, при отравлениях суррогатами алкоголя с высокой частотой встречается стеатоз, не наблюдаемый при интоксикации этанолом, причем размер жировых вакуолей увеличивается при более длительном переживании отравления. Диспротеиноз и отек интерстиция мозгового слоя достоверно чаще отмечается при отравлении спиртосодержащими жидкостями, чем в случаях отравления этиловым спиртом, частота их также нарастает при переживании отравления. Выявляемые в случаях смерти от отравления спиртосодержащими жидкостями базофильные кристаллоидные образования, не имеющие светопреломляющих свойств, в строме и дистальных канальцах и отек коркового слоя почек при интоксикации этанолом не были выявлены [32].

Высокая частота острых экзогенных нефротоксических воздействий, многообразие и, нередко, неспецифичность их морфологических проявлений, а также сходство с болезненными изменениями почек требуют дальнейшего изучения патоморфологии почек при экзогенных интоксикациях.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Остапенко ЮН, Литвинов НН, Рожков ПГ и др. Больничная летальность при острых отравлениях химической этиологии в 2005-2006 гг. *Проблемы стандартизации и внедрения современных диагностических и лечебных технологий в практической токсикологической помощи пострадавшим от острых химических воздействий. Тез. Российской научн. конф.* 25-26 сентября 2008 г. Екатеринбург, 2008; 32-36.
2. Куценко СА. *Основы токсикологии.* Фолиант, СПб., 2004; 720
3. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA et al. 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) Group. *Crit Care* 2004; 8(4): 204-212
4. Xiaoqing G, Chike N. How to prevent, recognize, and treat drug-induced nephrotoxicity. *Cleveland Clin J Med* 2002; 69(4); 289-291
5. Лужников ЕА, Гольдфарб ЮС, Мусселиум СГ. *Детоксикационная терапия.* СПб., 2000; 192
6. Hodgson E, ed. *A textbook of modern toxicology. 3-d ed.* A John Wiley & Sons, Inc., Publication, 2004; 557
7. Шиманко ИИ. *Поражения почек при острых экзогенных отравлениях.* Медицина, М., 1977; 208
8. Лужников ЕА. *Клиническая токсикология.* Медицина, М., 1999; 416
9. Свадковский БС. *Острый пигментный нефроз и его судебно-медицинская оценка.* Медицина, М., 1974; 152
10. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med* 1990; 23: 16-20
11. Crome P. What's different about older people. *Toxicology* 2003; 192: 49-54
12. Бонитенко ЮЮ, Никифоров АМ. *Чрезвычайные ситуации химической природы: (химические аварии, массовые катастрофы; медицинские аспекты).* Гиппократ, СПб, 2004; 464
13. Гонохова МН. *Патоморфологическая характеристика нефротоксического действия кадмия, никеля и цинка на организм животных: Автореф дисс. ... канд. вет. наук.* Омск, 2009; 27
14. Will VK, Burton BT, Magnusson AR et al. Mercuric chloride: intravenous (IV) injection resulting in transient anuric renal failure. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33: 388
15. Бережной РВ, ред. *Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений.* Медицина, М., 1980; 416
16. Ткачишин ВС. *Интоксикация ртутьорганическими соединениями. Острые и неотложные состояния в практике врача* 2008; 3: 42-45
17. Бережной РВ. *Судебно-медицинская экспертиза отравлений техническими жидкостями.* Медицина, М., 1977; 208
18. Бонитенко ЕЮ, Бонитенко ЮЮ, Бабаханян РВ и др. *Отравление этиленгликолем и его эфирами.* СПб, 2003; 120.
19. Мусселиус СГ, Рык АА. *Отравления грибами.* М, 2002; 324
20. Holmdahl J. *Mushroom poisoning: Cortinarius speciosissimus nephrotoxicity.* Göteborg University, 2001; 57
21. Калитиевский ПФ. *Макроскопическая диагностика патологических процессов.* 2-е изд, переработанное. Медицина, М., 1993; 374
22. *Патологоанатомическая диагностика острой почечной недостаточности: метод реком.* М., 1976; 20
23. Price D. Methemoglobinemia. *Joldfrank's Toxicology Emergencies.* 5th ed. 1994; 1669-1680
24. Проданчук ГН, Балан ГМ. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации лечения. *Сучасні проблеми токсикології* 2007; (1): 23-28
25. Averbuch A, Modai D, Leonov Y. Rhabdomyolysis and acute renal failure induced by paraphenylenediamine. *Hum Toxicol* 1989; 8: 345-348
26. Koppel C. Clinical features, pathogenesis and management of drug-induced rhabdomyolysis. *Med Toxicol Adverse Drug Experience* 1989; 4: 108-126

27. Wolff E. Carbon monoxide poisoning with severe myonecrosis and acute renal failure. *Am J Emergen Med* 1994; 12(3): 347-350

28. Элленхорн МДж *Медицинская токсикология*. Т.1. Медицина, М., 2003; 1024

29. Наумов ВН, Сыромятникова ТГ. Смертельное отравление тизерцином и амитриптилином. *Суд-мед эксперт* 1988; (3): 56-57

30. Кучина ЕВ. *Судебно-медицинская диагностика отравлений некоторыми суррогатами алкоголя*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008; 30

31. Бонитенко ЮЮ, Ливанов ГА, Бонитенко ЕЮ. *Острые отравления этанолом и его суррогатами*. ЭЛБИ-СПб, СПб, 2005; 224

32. Сафрай АЕ. *Судебно-медицинские аспекты отравлений некоторыми спиртосодержащими жидкостями (клинико-морфологическое исследование)*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 1996; 23

Поступила в редакцию 11.10.2010 г.

Принята в печать 09.02.2011 г.