

СОДЕРЖАНИЕ

Сведения об авторах	4
Список сокращений и условных обозначений	5
Предисловие	7
Введение	10
Определение рабдомиолиза	11
История заболевания	12
Эпидемиология рабдомиолиза	14
Этиология рабдомиолиза	16
Мышечная ткань: строение и функции	30
Патогенез рабдомиолиза	41
Клиническая картина рабдомиолиза	47
Диагностика рабдомиолиза	48
Лучевые методы диагностики рабдомиолиза	52
Диагностика острого повреждения почек	71
Дифференциальная диагностика рабдомиолиза	82
Лечение рабдомиолиза	93
Заключение	118
Список литературы	120

ОПРЕДЕЛЕНИЕ РАБДОМИОЛИЗА

РМ — это патологическое состояние, развивающееся в результате повреждения скелетной мускулатуры и характеризующееся поступлением в системный кровоток продуктов цитолиза. Под продуктами цитолиза в первую очередь понимают миоглобин (МГ), лизосомальные и митохондриальные ферменты, полипептиды, которые вызывают эндотоксикоз. В результате развивается ПОН, один из компонентов которой — ОПП. Синонимом РМ является «острый некроз скелетных мышц».

По Международной классификации болезней 10-го пересмотра код РМ — М62.8 — Другие уточненные поражения мышц.

РМ также может быть заподозрен при изменениях в анализах мочи. Отклонения от нормы, выявленные при исследовании мочи в отсутствие установленного диагноза, кодируются как R82.1 — Миоглобинурия.

ИСТОРИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Первое упоминание о РМ встречается в Ветхом Завете (Числ. 11: 31–35). В нем РМ описывается как моровая язва, развивающаяся при употреблении в пищу мяса перепелов во время Исхода евреев из Египта. Можно предположить, что этиологическим фактором моровой язвы являлся токсин семян болиголова, которые перепела поедали во время весенней миграции.

В медицинской литературе первое описание РМ относится к середине XIX — началу XX в. В 1865 г. Н.И. Пирогов в «Началах общей военно-полевой хирургии» обозначал РМ как «местную асфиксию» и «токсическое напряжение тканей».

РМ при травматическом повреждении мышц был зарегистрирован в 1908 г. у пострадавших в результате землетрясения в городе Мессина (Италия) и во время Первой мировой войны. Показательным является описание РМ, связанного с травмой, французским хирургом E. Quenu (1918): «Один французский офицер находился в убежище, когда в него попала граната. Во время взрыва бревно упало на его ноги и придавило их таким образом, что он не мог двигаться. Через довольно длительный промежуток времени спасательный отряд нашел раненого, причем было обнаружено, что обе ноги ниже того места, где лежало бревно, были темно-красного цвета. Раненый находился в хорошем состоянии и энергично направлял деятельность отряда по его спасению. Однако едва только бревно было снято с ног, как немедленно развился шок, от которого он впоследствии и погиб».

В 1910 г. F. Meyer-Betz описал симптомы, которые включали мышечные боли, слабость и изменение (потемнение) цвета мочи. Морфологические изменения в почках в результате травматического РМ были описаны A. Levin (1919) и S. Minami (1923).

В 1924–1925 гг. у населения, проживавшего на побережье Балтийского моря (залив Фришес-Гафф) в районе Кёнигсберга, были зарегистрированы случаи внезапной мышечной ригидности и миоглобинурии после употребления в пищу рыбы. Повторные вспышки болезни в разные годы отмечались в Швеции, Советском Союзе и США. Было установлено, что причиной развития миоглобинурии является употребление в пищу большеротой буйволиной рыбы (*Ictiobus cyprinellus*), которая внешне напоминает карпа [1].

В 1941 г. английские ученые E. Wywaters и D. Beall отметили большое количество летальных исходов от почечной недостаточности у пострадавших, извлеченных из-под завалов в результате бомбардировок Лондона немецкой авиацией во время Второй мировой войны. После извлечения из-под завалов у части пострадавших в продолжение нескольких часов отмечалось появление мочи темного цвета. В случае неблагоприятного течения заболевания при патоморфологическом исследовании выявляли отложение коричневых пигментных цилиндров, похожих на гемоглобин, в дистальных канальцах почек. Позднее, в 1944 г., E. Wywaters и D. Beall на основании многочисленных исследований доказали, что МГ играл ведущую роль в развитии почечной недостаточности и гибели таких больных. Согласно опубликованным данным, частота развития РМ составляла 3,5% [2–4].

В отечественной литературе первое описание РМ, обусловленного травмой, принадлежит А.Я. Пытелю (1945), который обозначил его как «синдром размозжения и травматического сжатия конечностей». Н.Н. Еланский (1950) на основании материалов Ашхабадского землетрясения 1948 г. подробно изучил клиническую картину и лечение травматического РМ, а также высказал мнение о ведущей роли токсикоза в развитии данной патологии [5, 6].

В 1959 г. РМ был классифицирован как возникающий в результате нагрузок, а также развивающийся без видимых физических нагрузок. В 1972 г. были описаны случаи РМ, связанные с наследственным дефицитом ферментов [3].

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ РАБДОМИОЛИЗА

РМ встречается у 5–11% популяции. Частота РМ увеличивается в результате стихийных бедствий и катастроф. Согласно статистическим данным, РМ диагностируют у 85% больных с травматическими повреждениями, в частности в результате землетрясений [3].

В США ежегодно регистрируют 26 тыс. случаев РМ. В отсутствие стихийных бедствий (землетрясения) основными причинами РМ являются употребление кокаина, избыточная физическая нагрузка и синдром сдавления в результате алкогольного опьянения, судорожных расстройств или после падений у пожилых больных.

В 4–33% случаев РМ — основная причина развития ОПП, при этом летальность колеблется от 3 до 50%. Количество неблагоприятных исходов увеличивается при присоединении ПОН [7, 8]. Необходимо отметить, что эффективность лечения ОПП возрастает при проведении гемодиализа (ГД). Примером могут служить землетрясения, произошедшие в разные годы XX в. (табл. 1) [9].

Таблица 1. Частота травматического рабдомиолиза и потребность в гемодиализе при ликвидации последствий землетрясений [10]

Регион	Год	Амплитуда, балл	Летальный исход (случаи)	Синдром длительного сдавления (случаи)	Потребность в ГД (процедуры)
Спитак, Армения	1988	6,7	25 000	600	225–385
Западный Иран	1990	7,4	50 000	Неизвестно	156
Кобе, Япония	1995	6,9	5000	372	123
Район Мраморного моря, Турция	1999	7,6	17 118	639	477
Гуджарат, Индия	2001	7,6	20 085	35	33
Бам, Иран	2003	6,6	31 000	124	96

Регион	Год	Амплитуда, балл	Летальный исход (случаи)	Синдром длительного сдавления (случаи)	Потребность в ГД (процедуры)
Кашмир, Пакистан	2005	7,6	86 000	118	65
Сычуань, Китай	2008	7,9	87 587	229	113
Порт-о-Пренс, Гаити	2010	7,0	316 000	Неизвестно	79

Еще одним патологическим состоянием, которое может приводить к РМ, является восстановление магистрального кровотока в органе или сегменте конечности, длительное время подвергавшемся ишемии или травматической ампутации. В результате развивается синдром ишемии-реперфузии.

Врачи ОРИТ часто сталкиваются с синдромом ишемии-реперфузии после восстановления кровоснабжения у больных с критической ишемией нижней конечности (КИНК). Частота КИНК колеблется от 400 до 1000 случаев на 1 млн населения [11, 12]. В свою очередь, КИНК является заключительным и грозным исходом хронической артериальной недостаточности. Согласно данным, представленным А.М. Зудиным и соавт. (2014), частота поражения артерий нижних конечностей в популяции в США достигает 5,8%, в России — 7%, во Франции и Италии — 12,2 и 22,9% соответственно [13]. Число ампутаций нижних конечностей по поводу КИНК в экономически развитых странах составляет 13,7–32,3 случая на 100 тыс. населения. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, прогнозируется увеличение числа больных с КИНК на 5–7% в год [12].

Риск летального исхода после ампутации нижней конечности в течение 30 сут достигает 5–39% в зависимости от уровня ампутации [13]. Высокая летальность обусловлена развитием ПОН с превалированием острой дыхательной недостаточности (ОДН), ОПП, сердечно-сосудистой недостаточности (ССН) и тромбоэмболических осложнений [14].

ЭТИОЛОГИЯ РАБДОМИОЛИЗА

В настоящее время все этиологические факторы, приводящие к РМ, разделены на две группы — травматические и нетравматические. Первоначально считалось, что травмы как этиологический фактор РМ занимают первое место. Необходимо отметить, что сейчас нетравматические причины РМ встречаются в 5 раз чаще, чем травматические [15].

Травматический рабдомиолиз. В табл. 2 представлены травматические факторы, приводящие к развитию РМ.

Таблица 2. Этиологические факторы травматического рабдомиолиза

Этиология	Механизмы развития
Травма и компрессия	Краш-синдром. Дорожно-транспортные происшествия. Синдром длительного позиционного сдавления. Длительная операция без изменения положения тела
Окклюзия сосудов	Эмболия. Тромбоз. Длительное пережатие сосуда во время операции
Шок	Централизация кровообращения, ишемия
Длительные нагрузки на мышцы	Передозировка амфетамином. Чрезмерные физические нагрузки. Алкогольный делирий. Эпилепсия. Перенапряжение (бег на длинные дистанции)
Столбняк	Тоническое напряжение скелетной мускулатуры и генерализованные судороги
Поражение током	Кардиоверсия, дефибрилляция. Ток высокого напряжения. Удар молнии
Гипертермия	Тренировки. Злокачественная гипертермия. Злокачественный нейролептический синдром. Серотониновый синдром

Травма и компрессия. Наиболее часто РМ связан с травматическим повреждением мышц в результате дорожно-транспортных, производственных происшествий, стихийных бедствий, вооруженных конфликтов и при позиционном сдавлении в состоянии алкогольного или наркотического опьянения.

Критические состояния, вызванные несчастными случаями и приводящие к развитию РМ, часто объединяются термином «синдром длительного сдавления» (СДС) или «краш-синдром».

СДС — это системное проявление травматического повреждения мышц. Частота СДС варьирует и зависит от масштабов катастрофы и количества пострадавших (см. табл. 1). Как уже было отмечено выше, наиболее часто СДС возникает при землетрясениях, обрушениях зданий, техногенных авариях и в результате ракетно-бомбовых ударов по военным и гражданским объектам. РМ как проявление СДС развивается после извлечения пострадавших из-под завалов, когда происходит восстановление кровоснабжения в ранее сжатых и ишемизированных мышцах.

Еще одной причиной РМ является миофасциальный компартмент-синдром. Он представляет собой патологическое состояние, возникающее в результате повышения давления в фасциальном футляре. В норме фасциальное давление составляет 0–8 мм рт.ст., при повышении давления до 30 мм рт.ст. в течение 4–6 ч развивается ишемия.

Причиной развития миофасциального компартмент-синдрома является сдавление кровеносных сосудов в замкнутом пространстве фасциального футляра с последующим развитием ишемии, отека и некроза тканей.

Как правило, миофасциальный компартмент-синдром развивается остро в результате переломов костей, ушибов, нарушения свертываемости крови и ожогов. Описаны случаи развития миофасциального компартмент-синдрома при длительном нахождении кровоостанавливающего жгута на конечностях, воспалительных заболеваниях (миозиты) и новообразованиях [15, 16].

Длительная иммобилизация. Этиологическими причинами длительной иммобилизации принято считать нахождение в вынужденном положении во время операции, в состоянии алкогольного или наркотического опьянении, а также в коме. Факторами риска РМ, который может развиваться в результате длительной иммобилизации, являются избыточная масса тела (индекс массы тела >25 кг/м²), продолжительность операции более 4–6 ч, положение больного на операционном столе (положение Ллойда-Дэвиса/литотомия) и сосудистая патология

нижних конечностей. Положение больного с согнутыми бедрами и коленями — наиболее частый фактор, приводящий к РМ [17]. По данным M.S. Simms, T.R. Terry (2005), синдром длительной иммобилизации встречался с частотой 1 на 500 операций цистэктомии [18]. При этом РМ возникает в результате давления на гравитационно-зависимые участки тела.

Окклюзия сосудов. В сосудистой хирургии развитие РМ обусловлено эмболией, тромбозом или стенозом магистральных артерий, когда гипоксия поддерживается в течение длительного периода времени, что приводит к развитию КИНК [19].

Основными этиологическими факторами КИНК являются атеросклероз периферических сосудов и сосудистые осложнения сахарного диабета. Кроме указанных выше этиологических факторов, причинами развития критического состояния могут быть васкулиты, заболевания соединительной ткани, дегенеративные поражения артериального русла, острые тромбозы и эмболии [12, 20].

В настоящее время не подвергается сомнению, что такие факторы риска, как курение, мужской пол, сахарный диабет, нарушение липидного обмена, повышение гомоцистеина, гиперкоагуляция, приводят к развитию КИНК [12, 20, 21].

Восстановление магистрального кровотока в ранее ишемизированной конечности ведет к возникновению синдрома ишемии-реперфузии. В результате происходит массивное поступление в системный кровоток продуктов анаэробного метаболизма, МГ и биологически активных веществ с последующим развитием ОПП.

Длительные нагрузки мышц. Число людей, принимающих участие в спортивных мероприятиях, соревнованиях, посещающих тренажерные залы и фитнес-клубы, ежегодно увеличивается. Однако физические нагрузки, особенно у малотренированных или ранее не тренированных людей, могут приводить к развитию РМ (так называемому рабдомиолизу белых воротничков). Дополнительными факторами, которые способствуют развитию РМ во время физических нагрузок, являются высокие температура и влажность окружающей среды, обезвоживание организма человека [15, 22].

В литературе описаны случаи РМ у спортсменов и военнослужащих, особенно новобранцев и военного контингента, проходящего службу во влажных и жарких климатических зонах [22–25]. Ретроспективное когортное исследование военнослужащих, осваивающих базовую военную подготовку, зафиксировало 22,2 случая РМ на 100 тыс. призывников в год при физической нагрузке [26].

В основе РМ в этих случаях лежат механическое и термическое повреждение мышц, истощение аденозинтрифосфата (АТФ), миолиз мышц с повышением уровня КФК и МГ в крови и, как следствие, ОПП. Гиперкалиемия увеличивает риск РМ во время интенсивных физических нагрузок.

Поражения током. В литературе описаны случаи развития РМ как следствие высокочастотного поражения электрическим током или удара молнией. У 10% пострадавших в результате воздействия электрическим током наблюдалась картина РМ. Степень РМ не связана с размером или местом проникновения электрического разряда. Миолиз мышц обусловлен термической травмой или электрическим нарушением сарколеммальных мембран. Последнее приводит к образованию пор, потере барьерной функции и массивному поступлению кальция в кровотоки [3, 27].

Тепловой удар. Чрезмерная температура тела может привести к повреждению мышц. Тепловой удар — это серьезное и часто опасное для жизни состояние, которое характеризуется повышением температуры тела более 40 °С. Одними из предрасполагающих факторов, приводящих к тепловому удару, являются обезвоживание, чрезмерные физические нагрузки, старение, генетические полиморфизмы, связанные с низкой клеточной экспрессией белков теплового шока.

Течение теплового удара часто осложняется развитием ОРДС, диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) крови, печеночной недостаточностью и ОПП. Смертность от теплового удара может достигать 21%. Особенно высокому риску подвержены люди старшей возрастной группы, у которых наблюдаются нарушения терморегуляции и коморбидная патология [3, 28].

Злокачественный нейролептический синдром. Одной из причин ассоциированного гипертермией РМ является злокачественный нейролептический синдром, который характеризуется высокой температурой тела у больных, получающих лечение фенотиазидами, галоперидолом и нейролептиками.

Причиной развития злокачественного нейролептического синдрома является блокада дофаминовых рецепторов в базальных ганглиях и в гипоталамусе.

Частота развития злокачественного нейролептического синдрома колеблется от 0,02 до 0,3%. К факторам риска развития данного синдрома относятся антенатальные и перинатальные вредности, черепно-мозговые травмы (ЧМТ), интоксикации. По данным исследования, проведенного В. Spivak и соавт. (2000) на базе Клинической психиатрической

больницы № 4 им. П.Б. Ганнушкина (Москва), частота развития данного синдрома среди больных составила 0,02%, летальность — от 5,5 до 38% [29–32].

Злокачественная гипертермия. Это наследуемое состояние, которое характеризуется быстрым повышением температуры тела (1 °С/5 мин), как правило, после анестезии галогенсодержащими анестетиками и/или при использовании сукцинилхолина.

Частота развития злокачественной гипертермии, связанной с применением ингаляционных анестетиков, составляет 1 на 15 тыс. анестезий.

Причиной злокачественной гипертермии являются мутации в рецепторе рианодинового гена (RYR) саркоплазматического ретикулула. Данный рецептор связан с кальциевым каналом саркоплазматического ретикулула. К предрасполагающим факторам следует отнести ингаляционные анестетики, курареподобные миорелаксанты, кофеин и физические нагрузки.

В результате чрезмерного потоотделения у этих больных часто возникает гипокалиемия, которая может усугубить повреждение мышц.

В практике врачей неврологических отделений клиничко-лабораторные проявления РМ развиваются в результате отмены леводопы у больных с болезнью Паркинсона [3,15].

Серотониновый синдром. Относится к редким, но опасным осложнениям, возникающим на фоне применения психофармакологических препаратов.

По данным литературы, частота развития серотонинового синдрома у взрослого населения США на фоне приема антидепрессантов увеличилась с 6% (1999) до 10,45% (2010). Ретроспективное когортное исследование за период с 2009 по 2013 г. показало, что частота заболевания составила 0,23% у больных, получавших серотонинергические препараты [33–35].

Основными группами лекарственных средств, которые обладают триггерной активностью, являются антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и ингибиторы фермента моноаминоксидазы.

В патогенезе серотонинового синдрома лежит чрезмерная активация серотониновых рецепторов 5-НТ1А и 5-НТ2А, что приводит к дофаминской блокаде нейронов головного мозга.

Клиническими проявлениями являются лихорадка, изменение психического статуса, нервно-мышечная возбудимость.

Столбняк. Относится к острым инфекционным заболеваниям, вызываемым облигатными анаэробами *Clostridium tetani*. Заболевание характеризуется поражением вставочных мотонейронов тетаноспазминов. Причина, по которой столбняк включен в раздел травматического РМ, заключается в том, что течение заболевания проявляется в виде тонических и клонических судорог скелетной мускулатуры, приводящих к повреждению мышц. Как следствие — развитие РМ.

Нетравматический рабдомиолиз. Виды нетравматического РМ представлены в табл. 3.

Таблица 3. Этиологические факторы нетравматического рабдомиолиза

Этиология	Механизм развития
Генетические причины	См. табл. 4
Токсины	Тяжелые металлы. Яды насекомых. Яды змей. Этаноловый спирт. Наркотики
Лекарства	См. табл. 5
Инфекции, сепсис	Вирус Коксаки. Малярия. Вирус герпеса Н1V. Легионелла. Сальмонелла. Стрептококк. Туляремия
Электролитные нарушения	Гиперосмолярный синдром. Гипернатриемия. Гипокальциемия. Гипонатриемия. Гипокалиемия. Гипофосфатемия
Эндокринные нарушения	Гиперальдостеронизм. Гипотиреоз. Кетоацидоз
Аутоиммунные заболевания	Полимиозит. Дерматомиозит

Генетические причины. Большая группа генетических заболеваний может приводить к развитию РМ. К данной группе относятся генетические заболевания, связанные с дефицитом окисления жирных кислот, нарушением метаболизма гликогена и гликолиза, дефицитом дегидрогеназы и дигидролипоамидов.

Пусковыми механизмами РМ, как правило, служат гипертермия, вирусные инфекции или физические нагрузки (табл. 4).

Таблица 4. Генетические причины рабдомиолиза

Причины	Этиологические факторы
Метаболические миопатии	Дефицит окисления жирных кислот. Дефицит липина-1. Нарушение метаболизма гликогена и гликолиза. Дефицит в дыхательной цепи митохондрий. Дефицит карнитина. Дефицит дегидрогеназы и дигидролипоамидов. Пароксизмальный дефицит альфа-метилацил-КоА-рацемазы. Дефицит пуринов
Структурные нарушения мышечных волокон	Дистрофия Дюшенна. Дистрофия Беккера
Нарушения ионно-кальциевого обмена вследствие мутации гена <i>RYR1</i>	Синдром Кинга-Денборо. Мультиминиорная болезнь. Центронуклеарная миопатия. Врожденная диспропорция типа волокон CFTD. Стержевая миопатия. Болезнь пыльного ядра. Аксональная миопатия с поздним началом. Самаритянская болезнь. Миалгия при физической нагрузке

Генетически обусловленный РМ необходимо подозревать в том случае, когда его клинические проявления отмечаются в детстве, повторяются или возникают после физических нагрузок либо сочетаются с голоданием или инфекцией. Важен семейный анамнез, который может указывать на непереносимость физических нагрузок [36, 37].

Метаболические миопатии представляют собой большую группу нарушений, которые связаны с дефектами клеточного энергетического

метаболизма, включая расщепление углеводов и жирных кислот с образованием АТФ, преимущественно за счет окислительного фосфорилирования митохондрий. Основными метаболическими миопатиями являются болезни накопления гликогена, дефекты окисления жирных кислот и митохондриальные нарушения, обусловленные нарушением дыхательной цепи.

Широкий клинический спектр метаболических миопатий варьирует от тяжелых мультисистемных заболеваний детского возраста до изолированных миопатий взрослого возраста с судорогами при физической нагрузке [36].

Структурные нарушения мышечных волокон (мышечные дистрофии, болезни Дюшенна, Беккера) — это группа генетических заболеваний, которая характеризуется прогрессирующей мышечной слабостью и атрофией. Причиной мышечных дистрофий являются дефекты стабильности и репарации мембран. Мышечные дистрофии связаны с полом и характеризуются делецией, дублированием или точечной мутацией в гене *Хр21*. Болезни Дюшенна и Беккера наследуются рецессивно сцепленно с X-хромосомой. Данной патологией болеют лица мужского пола. Частота встречаемости болезни Дюшенна — 1 случай на 4 тыс. мальчиков, а болезни Беккера — 1 случай на 20 тыс. мальчиков. Описаны случаи болезни Дюшенна у девочек. Как правило, при обследовании выявляются аномалии в структуре хромосом и кариотип XO.

Клинические проявления, такие как судороги и миоглобинурия, не являются типичными признаками, но могут стать заметными после лечения глюкокортикоидами. Мышечные боли, как правило, возникают после физической нагрузки, но не во время нее, а миоглобинурия обычно протекает слабо и не требует специального лечения, кроме увеличения потребления жидкости [38].

Нарушения ионно-кальциевого обмена вследствие мутации гена *RYR1* — это аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные мутации в скелетных мышцах рианодинового гена рецептора (*RYR1*), являющиеся важной причиной злокачественной гипертермии. Ген *RYR1* кодирует канал высвобождения кальция из саркоплазматического ретикулула [38, 39].

Токсины. Как было отмечено выше, РМ может развиваться в результате употребления в пищу мяса перепелов (вид *Coturnix coturnix*), которые встречаются в странах Средиземноморья в осенний период, когда происходит их миграция. Причиной РМ являются токсичные вещества (особенно конииин), которые присутствуют в травянистом растении болиголове (*Conium maculatum*). Конииин может быть смертельным в дозе