

Острая почечная недостаточность (ОПН)

Специфические синдромы,
сопровождающие РОПН

Отравление ЭГ. Патфизиология.

Потребление EG является важной причиной РОПН недостаточности у собак и кошек. Проглатывание обычно происходит в результате неправильного хранения или утилизация радиаторной жидкости.

Токсичность ЭГ зависит от дозы.

1. Минимальная смертельная доза для собак составляет от 4,4 до 13,2 мл / кг. Быстрое заглатывание больших доз ЭГ у собак часто вызывает рвоту, что уменьшает количество проглоченного вещества и степень интоксикации.

2. Минимальная смертельная доза для кошек составляет 1,5 мл / кг.

Антифризы некоторых марок содержат пропиленгликоль в качестве замены ЭГ. Пропиленгликоль не вызывает нефротоксичный эффект, но его прием внутрь можно спутать с интоксикацией ЭГ, потому что оба увеличивают осмоляльный промежуток, приводят к положительным реакциям на тестовый набор EG Test, а также вызывают угнетение ЦНС, осмотическое диурез и метаболический ацидоз с увеличением анионного разрыва.

ЭГ сладкий и жидкий, поэтому с удовольствием поедается собаками и кошками

Отравление ЭГ. Патфизиология.

ЭГ легко всасывается из желудочно-кишечного тракта , примерно в течение 1 часа , и достигает пиковых концентраций в сыворотке у собак и кошек через 3 часа. ЭГ можно обнаружить в крови в течение как минимум 12 часов, но обычно через 48 часов его уже не удаётся выявить в крови.

1. ЭГ быстро выводится из кровотока благодаря почечному клиренсу и метаболизму
2. ЭГ быстро биотрансформируется в промежуточные метаболиты
3. Около 50% ЭГ выводится в неизмененном виде с мочой у животных с нормальной функцией почек. У собак пиковые концентрации ЭГ в моче наблюдаются примерно через 6 часов после приема ЭГ внутрь. Задержка почечного клиренса может наблюдаться у животных с уже существующей почечной дисфункцией, что может усилить токсическое воздействие ЭГ, поскольку большее его количество будет преобразовано в цитотоксические метаболиты.

Отравление ЭГ. Патфизиология.

Собаки и кошки любого возраста могут быть отравлены ЭГ, но животные младше 6 месяцев менее подвержены стойкому повреждению почек.

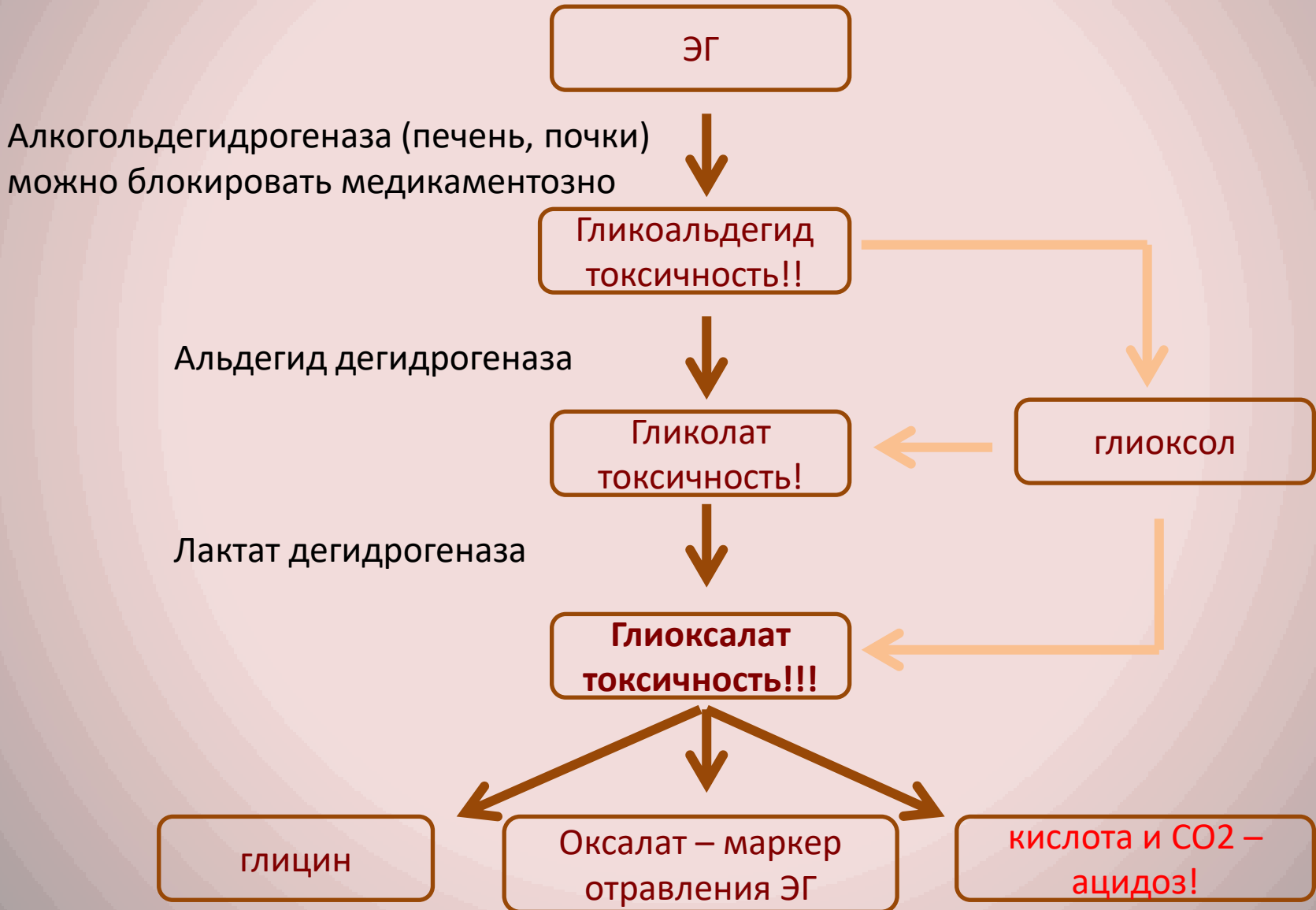
Неметаболизированные ЭГ не очень токсичны. Угнетение ЦНС может возникнуть из-за гиперосмоляльности, поскольку ЭГ всасывается из ЖКТ. Рвота, которая часто возникает вскоре после приема ЭГ, может быть вызвана прямым раздражением слизистой оболочки или быстрым увеличением осмоляльности плазмы. Полиурия, возникающая вскоре после приема ЭГ, является результатом осмотического диуреза.

Печеночный метаболизм быстро разлагает ЭГ на метаболиты, которые попадают в кровь и являются чрезвычайно токсичными.

Почечный метаболизм ЭГ может привести к локальному накоплению нефротоксичных веществ. Токсичные метаболиты ЭГ (в порядке уменьшения токсичности):

- Глиоксалат.
- Гликоальдегид.
- Гликолат.
- EG.
- Оксалат (прямая токсичность оксалата ограничена).

Отравление ЭГ. Метаболизм.



Отравление ЭГ. Патфизиология.

При метаболизме ЭГ вырабатывается большое количество кислоты. Возникающий в результате метаболический ацидоз может быть опасным для жизни.

Накопление кристаллов оксалата в тканях является маркером отравления ЭГ, а не основной причиной повреждение тканей или органная недостаточность.

Все характерные признаки отравления ЭГ могут быть вызваны метаболитами ЭГ, кроме накопления оксалатов.

Период полувыведения EG составляет <12 часов у собак и <2-5 часов у кошек; вскоре после приема внутрь он превращается в очень вредные конечные продукты

У кошек токсичность ЭГ развивается при более низких дозах приёма внутрь , раньше развивается кристаллурия и почечная недостаточность, чем у собак. Метаболизм EG может быть более быстрым у кошек, чем у собак, и у кошек клетки канальцев могут быть более чувствительны к цитотоксическим эффектам метаболитов ЭГ.

Фермент алкоголь дегидрогеназа (прежде всего в печени) важен в начальной деградации ЭГ. Этот фермент можно ингибировать фармакологически, пытаясь снизить выработку последующих токсичных метаболитов. Алкоголь дегидрогеназа также находится в почках, вызывая в них образование цитотоксических метаболитов.

Отравление ЭГ. Клиническая картина.

Клинически синдром состоит из трех фаз, каждая из которых затрагивает разные системы организма: ЦНС, сердечно-легочные и почечные. Смерть может наступить на любом из этих этапов

поражение ЦНС

- цитотоксическое действие метаболитов
- развиваются через 30 мин , продолжаются 12 часов
- гиперкалиемия, гипокальциемия
- гистопатия: отёк мозга, сосудистое набухание, стерильный менингоэнцефалит, кристаллы оксалата а ГМ

сердечно-лёгочное поражение

- развивается в разное время после приёма ЭГ в зависимости от проглоченного кол-ва
- могут маскироваться неврологическими и почечными симптомами
- гистопатия: петехии лёгких, плевры, сердца
- дегенерация миокарда
- отёк лёгких
- стерильная бронхопневмония
- ЗСН

поражение почек

- нефротоксическое действие метаболитов развиваются ч-з несколько часов
- ОПН: повышение креатинина и мочевины
- снижение концентрационной способности почек развивается ч-з 4 – 6 часов
- микроскопические изменения появляются ч-з 72 часа

Отравление ЭГ. Клиническая картина.

поражение почек

Гистопатия

- расширение проксимальных канальцев из-за обструкции кристаллами оксалата кальция
- дегенерация и некроз канальцев
- внутриклеточное накопление кристаллов оксалата – нарушение функции клетки
- Интерстициальное воспаление.
- отеки

Тяжелая форма патологии и почечная дисфункция могут возникать без какого-либо влияний кристаллов оксалата кальция.

Отравление ЭГ. Клиническая картина.

Кристаллы оксалата кальция могут откладываться в кровеносных сосудах где угодно и могут способствовать клиническим признакам.

Отравление ЭГ. Диагностика.

Для отравления ЭГ характерно быстрое прогрессирование полиурии в олиго- анурию .

1. Оценить приблизительное количество и время приёма ЭГ – от этого зависит прогноз.
2. Доступ животных к ЭГ чаще возможен, если рядом есть гараж, автосервис или владельцы сами производили замену антифриза.
Об этом нужно целенаправленно опросить владельцев!

Отравление ЭГ. Диагностика.

История болезни:

1. Ранние проявления - в течение 6-8 часов после приёма:

а) Влияние на ЦНС

- «опьянение» может быть самым ранним проявлением: растерянность, подавленность, нарушение координации, шаткая походка; это прямое воздействие неметаболизированного ЭГ
- может произойти тяжелая депрессия или быстрое прогрессирование до комы («острый коллапс») из-за воздействия метаболитов, в т.ч. метаболического ацидоза,
- судороги могут быть вызваны быстрым началом гипокальциемии из-за образования хелата кальция
- рвота на этой стадии может быть непосредственно вызвана воздействием на ЦНС
- возможна внезапная смерть

б) Влияние на сердечную и лёгочную системы

- проявления очень разнообразны
- владельцы часто отмечают учащенное или затрудненное дыхание.

Отравление ЭГ. Диагностика.

История болезни:

1. Ранние проявления - в течение 6-8 часов после приёма:

Нарушение мочеиспускания

- полиурия: может развиваться быстро, связана с осмотическим эффектом (быстрое всасывание ЖКТ и последующая фильтрация через почки, вызывает осмотический диурез)
- ЭГ (аналогично этанолу) также может подавлять антидиуретический гормон
- владелец может не заметить полиурию, если с момента проглатывания прошло много времени
- полидипсия может быть результатом внезапного увеличения осмоляльности сыворотки после быстрого абсорбции ЭГ и стимуляции осморорецепторов в гипоталамусе; этот эффект ярко выражен у собак в течение первого часа после приема, позже полидипсия может сохраняться из-за обезвоживания

2. Поздние эффекты приёма ЭГ (12 – 24 часа и позже)

- в основном связаны с почечной недостаточностью и включают рвоту, диарею и депрессию
- м.б. боль, проявляющаяся при поднятии на руки или при движении; является проявлением мышечной или почечной боли
- в начале может быть полиурия, затем развивается полиурия и анурия
- редко сохраняется нормальный объём мочи

Отравление ЭГ. Физикальное обследование.

1. Угнетение ЦНС до комы.
2. Гипотермия.
3. Обезвоживание развивается из-за полиурии и сопровождается анорексией и рвотой, особенно если после приёма ЭГ прошло более 24 часов
4. Признаки сердечно-легочной недостаточности могут присутствовать при сильном отравлении:
 - тахипноэ
 - бронхопневмония или ОЛ (усиление бронховезикулярного дыхания и хрипов)
 - признаки ЗСН: тахикардия, расширение вен
 - цианоз
5. Болезненность при пальпации грудной клетки, мышц спины и почечной области. Почки м.б. увеличенными или нет
6. М.б. уремические язвы во рту и неприятный запах изо рта.
 - м.б. сладкий запах изо рта сразу после употребления ЭГ.
7. Могут наблюдаться судороги.
8. Иногда рвота и диарея могут иметь металлический зеленый оттенок, соответствующий цвету проглоченной жидкости.

Отравление ЭГ. Лабораторные тесты.

Анализе мочи: изменения появляются уже через 4-6 часов:

1. Удельный вес мочи снижается до изостенурического диапазона независимо от объема мочи.
2. Дип-полоски может показать положительную реакцию на белок, кровь и иногда на глюкозу.
3. При исследовании осадка мочи можно увидеть кристаллы оксалата кальция
 - в <50% естественных происходящие случаи
 - кристаллы могут присутствовать в почках, даже если они не обнаруживаются в моче
 - кристаллы оксалата могут наблюдаться в моче здоровых собак и кошек (зависит от диеты), поэтому их присутствие не является патогномоничным для отравления ЭГ. Однако их присутствие свидетельствует в пользу постановки диагноза в соответствующих клинических условиях.
 - кристаллы оксалата м.б. прямоугольной или квадратной формы или конфигурации «Мальтийский крест» (дигидрат оксалата кальция) и др. формы (моногидрата оксалата кальция – в виде шпательника). Кристаллы моногидрата оксалата кальция образуются чаще при отравлении ЭГ, чем кристаллы дигидрата оксалата кальция.
4. Может присутствовать цилиндрурия, что указывает на нефроз. Отсутствие цилиндров - из-за анурии или олигоурии.

Отравление ЭГ. Лабораторные тесты.

Измерение диуреза

1. Очень маленький объем мочи является признаком отравления ЭГ через 12–24 часа после приема внутрь токсической дозы
2. Проходящая полиурия может наблюдаться в особо острых случаях
3. У выживших животных наблюдается возврат к нормальному объему мочи или полиурия.
4. Животные, у которых изначально был нормальный объем мочи или полиурия, могут перейти в олигоанурию через несколько дней.

Отравление ЭГ. Лабораторные тесты.

Биохимия сыворотки крови

1. Концентрации мочевины и креатинина в сыворотке обычно повышаются к моменту появления клинических признаков, уже через 8 – 12 часов
 - частично уремия является преренальной и связана с обезвоживанием, но основная причина - первичная почечная азотемия, которая развивается через 12 часов после приема ЭГ.
 - первоначальный уровень концентрации мочевины и креатинина в сыворотке неточно отражают тяжесть поражения почек, и будут увеличиваться в течение 24 – 48 часов
2. Концентрация фосфора в сыворотке может быть непропорционально высокой по сравнению с мочевиной и креатинином, возможно, из-за абсорбции из желудочно-кишечного тракта фосфатсодержащих ингибиторов ржавчины, которые добавляются в некоторые составы антифризов. По мере развития интоксикации гиперфосфатемия становится следствием почечной недостаточности.
3. Концентрация калия в сыворотке может увеличиваться, вплоть до угрожающих значений
 - в начале гиперкалиемия возникает из-за тяжелого метаболического ацидоза,
 - при развитии олигоурии снижается экскреция калия и кислоты, что усугубляет гиперкалиемию
 - гиперкалиемия будет сохраняться до нормализации диуреза.

Отравление ЭГ. Лабораторные тесты.

- 4 . Осмоляльность сыворотки может резко возрасти вскоре после приема ЭГ из-за присутствия неметаболизированного ЭГ.
- измерение осмоляльности сыворотки должно определяться осмометром, а не с помощью расчетов (автоматически во многих лабораториях)
 - расчетная осмоляльность ($\text{мОсм} / \text{кг}$) может быть определена по следующей формуле: $2 (\text{Na} + \text{K}) + \text{глюкоза} / 18 + \text{BUN} / 2,8$.
 - разница между измеренной и рассчитанной осмоляльностью сыворотки называется осмоляльный зазор. Обычно рассчитанная осмоляльность сыворотки аналогична измеренной с помощью осмометра. Осмоляльность сыворотки и нормальный осмолярный промежуток $<10 \text{ мОсм} / \text{кг}$.
 - ЭГ быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта в кровь и увеличивает измеряемую осмометром осмоляльность. Расчетная осмоляльность сыворотки, однако, не изменилась, поскольку ЭГ не является частью уравнения для расчетной осмоляльности. Поэтому, прием ЭГ увеличивает осмоляльный зазор.
 - высокий осмоляльный разрыв (часто $> 50 \text{ мОсм} / \text{кг}$) часто встречается в начале отравления ЭГ , а значения $> 100 \text{ мОсм} / \text{кг}$ не наблюдаются ни при каких других заболеваниях в ветеринарии.
 - у животных, получавших этиловый спирт, также будет вносить вклад в осмоляльность сыворотки, измеренную с помощью осмометрии и будет способствовать увеличенный осмоляльный зазор.
 - лечение маннитолом увеличит осмоляльный зазор.

Отравление ЭГ. Лабораторные тесты.

5 . Концентрация кальция в сыворотке часто снижается:

- хелатирование кальция из плазмы оксалатами
- отложение кристаллов оксалата кальция в тканях
- потеря оксалата кальция с мочой
- развивающаяся гиперфосфатемия способствует обратному падению концентрации кальция в сыворотке
- судороги могут возникать в результате резкого снижения концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови.

6. Обнаружение ЭГ.

- измерение концентрации ЭГ в сыворотке и моче недоступны в большинстве коммерческих диагностических лабораторий.
- высокие концентрации ЭГ в сыворотке или моче подтверждают отравление. ЭГ, однако, сохраняется они недолго и быстро падают ниже определяемого анализаторами уровня
- EGTest Kit - это внутренний набор для тестирования, разработанный для ветеринаров, для быстрого выявления неметаболизированного ЭГ
- образцы мочи или рвотных масс могут флуоресцировать при освещении лампой Вуда, поскольку в антифриз добавляют флуоресцин для облегчения обнаружения радиатора утечки.

Отравление ЭГ. Лабораторные тесты.

7. Определение метаболитов ЭГ с помощью хроматографии.

- повышенные концентрации метаболитов ЭГ могут быть обнаружены в течение нескольких дней после того, как ЭГ метаболизировался
- результаты таких тестов вряд ли будут доступны достаточно быстро, чтобы поставить диагноз и помочь в выборе правильной тактики лечения

8. Анализ газов крови может подтвердить диагноз отравления ЭГ.

- метаболиты ЭГ вызывают тяжелый метаболический ацидоз на ранних этапах интоксикации (в течение нескольких часов)
- позже, по мере развития ПН, снижается выведение кислоты, что способствует ацидозу

Отравление ЭГ. Рн и УЗИ.

Рентгенография

1. Почки нормальные или незначительно увеличены
2. Экскреторная урография противопоказана

УЗИ

1. Повышение эхогенности коркового слоя почек уже через 3-4 часа после приема внутрь в экспериментальных условиях. исследования на собаках
2. Эхогенность мозгового слоя увеличивается через 5 часов после приема внутрь ЭГ и продолжает повышаться в течение 8-10 часов после приема внутрь ЭГ
3. Медуллярный ободок может быть связан с анурией
4. Выраженное повышение эхогенности коркового вещества почек при нормальном размере или увеличении почек типично для отравления ЭГ

Отравление ЭГ. Гистология.

Результаты биопсии - результаты различаются в зависимости от времени, прошедшего от момента приёма ЭГ.

- поражения, характерные для нефроза
- в просвете и в клетках в поляризованном свете видны кристаллы оксалата кальция
- при биопсии <72 часов после приема внутрь поражения почек могут быть минимальными, иногда проявляющиеся интерстициальным отёком
- при биопсии через 7-10 дней и более после приема внутрь признаки регенерации, фиброзирования, инфильтрация мононуклеарных клеток.
- у некоторых животных выявляются минимальные поражения даже при биопсии на поздних стадиях болезни; присутствующая при этом выраженная экскреторная недостаточность, по-видимому, связана с ультраструктурными дефектами.

Отравление ЭГ. Лечение.

4-метилпиразол (4-МП) является предпочтительным противоядием от отравления ЭГ у собак. Новые протоколы использования 4-МП у кошек многообещающие что он также станет противоядием выбора для кошек

Временной интервал для начала лечения чрезвычайно важен, потому что период полураспада ЭГ очень короткий.

1. Прогноз для выживаемости будет лучше, если лечение начинается в течение 3 часов после приема внутрь
2. Лечение, начатое более чем через 24 часа после приема внутрь, не будет успешным
3. Лечение при подозрении на отравление ЭГ должно быть начато немедленно
 - если подозрение на проглатывание ЭГ велико (анамнез, клинические симптомы), не ждите подтверждающих доказательств того, что ЭГ проглочен
 - задержка начала лечения даже на несколько часов может иметь критическое значение для выживаемости

Отравление ЭГ. Лечение.

4. Терапия различается в зависимости от времени, прошедшего между приемом ЭГ и приездом к врачу
- в течение 1 – 2 часов после проглатывания ЭГ важно индуцировать **рвоту или провести промывание желудка**. Эти процедуры не рассматриваются, если животное находится в тяжелой депрессии или коматозном состоянии из-за повышенного риска аспирации.
 - приём активированного угля не будет эффективным, т.к. ЭГ плохо адсорбируется древесным углем. Влияние активированного угля на адсорбцию промежуточных метаболитов в кишечнике после энтерогепатической рециркуляции неизвестно
 - если после проглатывания прошло более 24 часов, то проводится терапия, направленная на **торможение метаболизма ЭГ**: ускорить выведение ЭГ из организма + принять меры для борьбы с начавшимися нарушениями в организме
 - если животное доставлено более чем через 24 часа после проглатывания ЭГ, то терапия антидотами не будет эффективна. Если тем не менее ЭГ все еще обнаруживается в жидкостях организма, то вводить антидоты нужно. Терапия также направлена на борьбу с изменениями, вызванными метаболитами.
 - пациентам в коматозном состоянии или пациентам с тяжелой обструкцией может потребоваться эндотрахеальная интубация и искусственная вентиляция легких.

Отравление ЭГ. Лечение.

Для увеличения шансов на выживания необходимо использовать несколько подходов к лечению, особенно у животных на ранних стадиях отравления ЭГ.

1. Установите постоянный внутривенный катетер, даже если животное доставлено рано и не находится в критическом состоянии, т.к. состояние может резко и внезапно ухудшаться
2. Начните проводить инфузионную терапию
 - компенсация обезвоживания
 - контроль диуреза с помощью постоянного уретрального катетера! Может быстро развиваться олигоурия или анурия, что будет способствовать гипергидратации
3. Коррекция гипокальциемии с помощью инфузий глюконата или хлорида кальция, гипокальциемия может вызывать судороги
4. Немедленно устраните метаболический ацидоз
 - тяжелый метаболический ацидоз возникает на ранней стадии отравления ЭГ и может привести к смерти.
 - при ацидемии введите бикарбонат натрия, проводите мониторинг газов крови
 - метаболизм ЭГ продолжает производить кислоту, а ПН способствует задержке её выведения, что требует постоянной коррекции метаболического ацидоза
 - чрезмерное введение щелочи может способствовать возникновению судорог или тетании, особенно, при гипокальциемии из-за хелатирования кальция метаболитами или в результате развития уремии.

Отравление ЭГ. Лечение.

Уменьшить распад ЭГ на токсичные метаболиты.

1. Раннее лечение этанолом и 4-метилпиразолом (4-МП; фомепизол)
2. И этанол, и 4-МП конкурируют с ЭГ в качестве субстрата для фермента алкогольдегидрогеназы, тем самым снижая его метаболизм до токсичных соединений. Это приводит к более высокой концентрации ЭГ в плазме и повышенной экскреции неизмененного ЭГ с мочой при нормальной функции почек. Лечение этанолом или 4-МП эффективно в течение 24 часов после приема внутрь.
3. Этанолотерапия.
 - целью лечения является поддержание концентрации этанола на достаточно высоком уровне, чтобы он эффективно конкурировал с ЭГ в качестве субстрата для алкогольдегидрогеназы.
 - требуемая концентрация этанола будет варьироваться в зависимости от конкретного пациента и количества потребляемого ЭГ
 - этиловый спирт концентрации 100 мг / дл рекомендуются для эффективности в медицине, но коммерческие ветеринарные диагностические лаборатории обычно не проводят такие измерения. Для эффективного лечения кошек необходимы концентрации этанола > 60 мг / дл. тогда как такие низкие концентрации, как 35 мг / дл, могут обеспечить эффективное ингибирование ЭГ. метаболизм у собак

Отравление ЭГ. Лечение.

Применение этанола

- вводится только в виде 20% раствора, введение высоких концентраций может вызвать острую депрессию миокарда и смерть
- протокол высоких доз для собак - 5,5 мл / кг 20% раствора этанола внутривенно каждые 4 часа 5 введений, а затем каждые 6 часов 4 введения. Этот протокол эквивалентен 1,1 г / кг этанола с перерывами
- инфузия этанола с постоянной скоростью (инфузомат!) после введения ударной дозы по схеме :
 - ударная доза 1,1 г / кг с использованием 20% этанола.
 - затем 0,30 г / кг / час этанола в течение первых 20 часов
 - 0,20 г / кг / час этанола в течение следующих 24 часов
- схема с использованием 30% этанола(концентрация этанола 50 мг / дл)
 - первый болюс 1,31 мл / кг (300 мг / кг)
 - 0,42 мл / кг / час в течение 48 часов (100 мг / кг / час)
- дозировка этанола для кошек составляет 5 мл / кг внутривенно с использованием 20% раствора этанола и вводится каждые 6 часов 4 раза, а затем каждые 8 часов 4 раза.
- внутривенно кошкам можно вводить:
 - первая доза 1,0 г / кг
 - далее 0,17 г / кг / час в течение 24 часов
 - далее 0,12 г / кг / час в течение 32 часов

Отравление ЭГ. Лечение.

Применение этанола

- в экстренных случаях владелец может дать этанол перорально перед поездкой в ветеринарную клинику в дозировке от 1,0 до 1,4 мл / кг 40% -ного (алкогольного напитка (например, водки). Рвота может возникнуть после быстрого приема этой дозы
- недостатки этанолотерапии.
 - для животных в депрессии или коме этанол является дополнительным депрессантом для ЦНС
 - этанола может вызвать почти коматозное состояние в течение 72 часов
 - остановка дыхания часто встречается при прерывистой болюсной терапии
 - обязательная полиурия после лечения этанолом может вызвать или усугубить обезвоживание.
 - животным, которые проглотили большое количество ЭГ, этанол терапия по указанной схеме не сможет полностью защитить от образования метаболитов .

Отравление ЭГ. Лечение.

Терапия 4-метилпиразолом.

- Продается на рынке как Антизол-вет, фомепизол, является специфическим антидотом при отравлении ЭГ, эффективен при раннем приёме внутрь
- эффективность 4-МП выше, чем у с этанола, и он не вызывает угнетение ЦНС
- дозировка 4-МП (обеспечивает общую дозу 50 мг / кг):
 - 20 мг / кг при поступлении
 - 15 мг / кг через 12 часов после приема
 - 10 мг / кг через 24 часа после приема
 - мг / кг через 36 часов после приема при необходимости.
- У кошек стандартные дозировки 4-МП менее эффективны, чем у собак. 4-МП и этанол эффективны в течение 3-х часов после приёма смертельной дозы ЭГ у кошек, но этанол превосходит 4-МП
- Предварительные исследования показывают, что более высокие дозы 4-МП можно безопасно назначать кошкам:
 - первоначально 125 мг / кг, затем 31 мг / кг через 12, 24 и 36 часов
 - мягкий седативный эффект - побочный эффект
 - РОПН удалось предотвратить у кошек, если 4-МП вводили в течение 3 часов после проглатывания ЭГ
- добавляйте тиамин и пиридоксин, чтобы стимулировать метаболизм менее вредных промежуточных продуктов
- вводите этанол или 4-МП до тех пор, пока ЭГ не перестанет обнаруживаться (отрицательный результат теста EG TestKit или нормальный осмоляльный зазор).

Отравление ЭГ. Лечение.

Стимуляция диурез с помощью внутривенного введения жидкостей и некоторой комбинации фуросемида, маннита и дофамина.

- Увеличение или поддержание скорости клубочковой фильтрации (СКФ) будет способствовать выведению через почки ЭГ и его метаболитов
- Маннитол может быть предпочтительным диуретиком до того, как развилась анурия, потому что он эффективен против отёка почек.
- Если изначально присутствовала оксалатная кристаллурия, диурез следует продолжать до его исчезновения.
- Диурез следует стимулировать даже в том случае, если животное доставлено в клинику через большой промежуток времени после приёма ЭГ
 - диурез в этот период никак не способствует выведению ЭГ, потому что он уже метаболизировался, но может усилить выведение метаболитов
 - успешный перевод олигоанурии в полиурию облегчит ведение пациента, т.к. позволит проводить инфузионную терапию в необходимом объёме, контролировать гиперкалиемию и ацидоз.

Отравление ЭГ. Лечение.

Удавление ЭГ из организма.

- Поддерживайте диурез, чтобы способствовать выведению с мочой.
- Вызвать рвоту, если проглатывание ЭГ произошло недавно и у пациента нет нарушений ЦНС (депрессия или кома создаёт риск аспирации).
- Введите водную суспензию активированного угля (5 г / кг) через желудочный зонд, если животное не сильно подавлено. В противном случае увеличивается риск аспирации.
 - часть ЭГ, все еще находящиеся в просвете ЖКТ, может адсорбироваться и не подвергаться абсорбции
 - ЭГ может подвергаться некоторой enteroгепатической циркуляции и связываться углем даже после первоначального всасывания в кровь
 - сообщалось об улучшении выживаемости у собак с экспериментальным отравлением ЭГ, когда активированный уголь был добавлен к стандартной терапии, состоящей из бикарбоната, этанола, и инфузии жидкости
 - коммерчески доступный активированный уголь может содержать пропиленгликоль и глицерин, которые могут увеличить измеренную осмоляльность
 - пропиленгликоль может показать положительный результат теста на ЭГ

Отравление ЭГ. Лечение.

Удаление ЭГ из организма.

- Диализ помогает вывести ЭГ и его токсичные метаболиты
 - рассмотрите возможность временного перитонеального диализа из нескольких циклов. При достаточно раннем начале диализа может потребоваться менее 24 часов
 - длительный диализ может быть полезным или необходимым при наличии тяжелой олигурии или анурии
 - длительный диализ также может потребоваться для восстановления почечной функции (от 6 до 9 месяцев)
 - кратковременный гемодиализ удаляет как ЭГ, так и его токсичные метаболиты и может способствовать выживанию за счет снижения нефротоксичных эффектов
 - длительный диализ может быть полезным или необходимым для адекватного лечения животных с ЭГ – интоксикацией: гипергидратация, гиперкалиемия, тяжелый метаболический ацидоз и уремия, не поддающиеся лечению с помощью традиционной медикаментозной терапии, потребуют диализа.

Отравление ЭГ. Прогнозы развития РОПН.

- Прогноз зависит от количества потребляемых ЭГ и времени от приема до начала лечения
- Выживаемость составила 12% в одном большом исследовании собак и кошек с отравлением EG. Половина выживших были неазотемическими животными, получавшими лечение ранее, чем через 12 часов после приема ЭГ, тогда как у другой половины развилась ОПН. Все животные были моложе 6 мес. Таким образом, молодой возраст может быть фактором в пользу выживания.
- Прогноз для собак после приема токсической дозы ЭГ:
 - наилучший прогноз , если лечение начато в первые 5 часов
 - хороший прогноз при начале лечения в первые 5 – 8 часов
 - удовлетворительный прогноз при начале лечения через 8-10 часов
 - от осторожного до неблагоприятного прогноза – начало лечения через 10 – 24 часа
 - неблагоприятный прогноз, если лечение было начато после 24 часов
- Прогноз для кошек после приема токсической дозы ЭГ:
 - наилучший прогноз при начале лечения в течение часа после проглатывания
 - хороший прогноз, если лечение начато от 1 до 3 часов после проглатывания
 - неблагоприятный прогноз, если лечение было начато через 3 и более часов

Отравление ЭГ. Прогнозы развития РОПН.

- Прогноз выздоровления от почечной недостаточности.
 - прогноз следует считать неблагоприятным, если не смотря на проведение инфузионной терапии развивается стойкая олигурия или анурия
 - прогноз тяжелый для животных с установленной РОПН и более 24 часов после приема внутрь ЭГ.
 - прогноз тяжелый для любого животного, у которого, несмотря на адекватную медикаментозную терапию, разовьется прогрессирующая азотемия и тяжелая олигурия, особенно если она осложнена гиперкалиемией, тяжелым метаболическим ацидоз или гипергидратацией
 - в редких случаях некоторые собаки выздоравливают от неолигурической РОПН
 - выживание после индуцированной ЭГ РОПН более вероятно у щенков, чем у взрослых собак.

Отравление аминогликозидами.

- Нефротоксичное действие аминогликозидов иногда проявляется у собак и кошек после парентерального введения. Также не исключается возможность абсорбции препаратов при обработке ран и наружного отита.
- Неомицин является наиболее нефротоксичным , и его нельзя назначать системно.
- Стрептомицин - наименее нефротоксичный АГ.
- Тобрамицин, нетилмицин и амикацин менее токсичны, чем гентамицин.

Отравление аминогликозидами. Патофизиология.

- АГ после парентерального введения подвергаются слабому метаболизму.
- Они распределяются во внеклеточной жидкости, связываясь с белками.
- АГ выводятся из организма преимущественно за счет клубочковой фильтрации, незначительное, но клинически важное количество реабсорбируемое канальцами.
- АГ накапливаются в почечной ткани, особенно в коре почек.
- После клубочковой фильтрации АГ подвергаются реабсорбции с водой в проксимальных канальцах. При контакте АГ с щётчатой каймой эпителия проксимальных канальцев происходит повреждение клеток и изменение проницаемости клеточной мембраны, что изменяет транспорт растворенных веществ и воды
- Затем происходит адсорбционный пиноцитоз связанных АГ с последующим лизосомным процессом, приводящим к внутриклеточным повреждениям (образуются миелоидные тельца, которые продуцируют лизосомальный фермент).
- АГ также может связываться с мембранами клеток дистальных канальцев и собирательных протоков, потенцируя развитие нефрогенного несахарного диабета
- В клубочках АГ могут уменьшать размер эндотелиальных фенестраций и уменьшать эффективную рабочую площадь поверхности клубочков, что может напрямую снижать СКФ, независимо от повреждения канальцев
- Новорожденные щенки (<7 дней) менее восприимчивы к индуцированным АГ канальцевым повреждениям по сравнению с более взрослыми щенками и взрослыми собаками.
- При лихорадке накопление АГ в почечной ткани может увеличиваться

Отравление аминогликозидами. Факторы риска.

Факторы, связанные с пациентом

- Возраст: старые животные более восприимчивы
- Ожирение
- Обезвоживание увеличивает концентрацию АГ в сыворотке. Хотя СКФ снижена, более высокая концентрация АГ в плазме позволяет АГ попадать в просвет канальцев и накапливаться там по мере реабсорбции воды
- Гипокалиемия
- Наличие заболеваний почек увеличивает пиковые и минимальные концентрации АГ в плазме и снижает их почечный клиренс
- Заболевания печени.
- Метаболический ацидоз.

Аминогликозидные факторы

- Разные АГ обладают разной степенью токсичности
- Высокая доза
- Высокие минимальные концентрации АГ в плазме
- Высокие пиковые концентрации АГ в плазме
- Более частое введение АГ в течение дня
- Увеличение продолжительности курса лечения АГ (например, недели).
- Недавнее применение АГ (АГ сохраняются в коре почек в течение нескольких месяцев).

Отравление аминогликозидами. Факторы риска.

Совместная терапия

- Другие АГ.
- Цефалоспорины, особенно цефалоридин.
- Амфотерицин В.
- Фуросемид (особенно при обезвоживании) усиливает накопление АГ в коре почек
- Тиацетарсемид.
- Цисплатин.
- Цитотоксические препараты.
- Нестероидные противовоспалительные препараты.

Отравление аминогликозидами. Факторы риска.

Типичный ветеринарный пациент с АГ нефротоксичностью (АГНТ)

- Имеет повышенное количество факторов риска.
- Не имеет результатом тщательного обследования в ближайший период перед применением АГ, или проводилось только определение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови
- Развивается прогрессирующая азотемия (часто после прекращения приема лекарств).
- Может быть олигурическим, неолигурическим или полиурическим
 - прогноз неблагоприятный для собак с олигурическим АГНТ.
 - неолигурическая почечная недостаточность ожидается у 50–70% пациентов с АГНТ и более 50% не выживают, несмотря на отсутствие олигурии.
 - люди часто выздоровливают от АГНТ при интенсивной медицинской поддержке, но в среднем госпитализация длится более одного месяца

Отравление АГ. Диагностика.

- АГНТ характеризуется внезапным увеличением концентрации креатинина в сыворотке крови через какое-то время после применения АГ
- Концентрация креатинина в сыворотке продолжает расти в течение нескольких дней после первоначального обнаружения. В одном клиническом исследовании средняя пиковая концентрация креатинина в сыворотке крови составляла 10,0 мг / дл (от 6,2 мг / дл до 21,0 мг / дл)
- Гипокалиемия может быть характерной особенностью (60% собак в одном исследовании имели сниженный калий в сыворотке крови) концентрации $<2,5$ мэкв / л), но также может развиваться гиперкалиемия (до 50% собак с АГНТ).
- Моча становится низкой плотности на ранних стадиях АГНТ вследствие нефрогенного несахарного диабета и начала почечной недостаточности. Наличие низкой плотности мочи не обязательно означает, что разовьется почечная недостаточность.
- Цилиндрουрия, мелкие эпителиальные клетки (предположительно почечного происхождения), глюкозурия, гематурия и протеинурия – также выявляются при анализе мочи у пациентов с АГНТ; причём эти изменения могут выявляться до увеличения уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови .
- Повреждение аминогликозидами щеточной каймы проксимальных канальцевых клеток высвобождает фермент мочи γ -глутамилтрансфераза (GGT) , этот показатель очень чувствителен к обнаружению АГНТ
 - измерение других мочевых ферментов, таких как N-ацетил-глюкуронидаза (NAG), может быть полезно для определения острого повреждения клеток почечных канальцев.

Отравление АГ. Диагностика.

- Почки могут увеличиваться при АГНТ, и это можно выявить при проведении Рн-графии и УЗИ.
- Биопсия почек выявляет типичные для нефроза изменения, преимущественно затрагивающие проксимальный отдел канальцев и отсутствие специфических находок патогномоничны для АГНТ при проведении световой микроскопии.
 - потеря окрашивания щеточной каймы на ранней стадии
 - электронная микроскопия может показать повышенное количество миелоидных телец, но они также наблюдаются у животных, получавших АГ, у которых не развивается почечная недостаточность.
 - Биопсия почек может быть полезной для оценки степени повреждения канальцев и процесса заживления. Фиброз и снижение клубочковой фильтрации указывает на плохой прогноз

Отравление АГ. Профилактика.

- АГ следует выбирать для а/б терапии только в случае особой необходимости.
- Быстрая коррекция ОЦК и поддержание нормальной гидратации с помощью инфузии должны быть обеспечены при лечении АГ
- Одновременное применение цефалоспоринов, по мнению некоторых специалистов, является фактором риска развития АГНТ
- По возможности не вводите какие-либо другие препараты с нефротоксическим воздействием одновременно с АГ.
- Не назначать одновременно диуретическую терапию во время лечения АГ; было показано, что фуросемид увеличивает нефротоксичность гентамицина у собак.
- Рассмотрите возможность введения общей суточной дозы АГ в виде разовой дозы; было показано, что однократное суточное введение АГ менее нефротоксично по сравнению с разделением дозы на 2 – 3 приёма
- Хотя ограничение продолжительности лечения не обязательно предотвратит АГНТ, рассмотрите возможность использования АГ менее 10 дней.
- Рассмотрите возможность полного отказа от АГ, если известно, что у животного есть основные факторы риска АГНТ. В качестве альтернативы выберите цефалоспорин третьего поколения, антипсевдомонадный пенициллин (например, тикарциллин, пиперациллин) или карбапенем (например, имипенем, меропенем)
- Тщательно контролируйте концентрацию калия в сыворотке крови животного во время лечения АГ. Гипокалиемия и дефицит калия могут развиваться как следствие токсического действия АГ, но они также может усугубить токсичность АГ.

Отравление АГ. Профилактика.

- Контролируйте общий анализ мочи, т.к. уровень мочевины и креатинина в крови м.б. нормальными на ранних стадиях АГНТ. Потеря концентрирующей способности мочи и появление почечных канальцевых или зернистых цилиндров – ранние находки, указывающие на прогрессирование ПН при продолжающемся лечении АГ
- Отрегулируйте дозу АГ животным, у которых снижена СКФ: увеличьте интервал между приёмом препарата, но не уменьшайте разовую дозировку
- Помните, что у кахексичных животных может быть более низкая концентрация креатинина в сыворотке, что неадекватно оценит уровень клубочковой фильтрации.
- Животным с ожирением следует вводить дозу АГ в соответствии с их расчетной безжировой массой тела, чтобы избежать передозировки.
- Диета
 - высокобелковая диета – увеличивает клиренс АГ , снижая НТ воздействие
 - показаны добавки с кальцием, магнием, калием и тироксином.
- Введение ингибиторов тромбосансинтетазы снижает АГНТ у собак, получавших гентамицин
- АГНТ частично опосредуется образованием ангиотензина II у некоторых видов. Экспериментально ингибирование продукции ангиотензина II может предотвратить снижение СКФ при введении АГ, однако клинические испытания этой теории не проводились
- АГ и верапамил конкурируют за транспортировку через щеточную кайму через систему ограничения транспорта катионов. Верапамил или др. блокаторы кальциевых каналов могут обеспечивать защиту почек, но этот подход не был исследован

Отравление виноградом или изюмом.

- Сообщения об РОПН у собак после употребления в пищу винограда или изюма стали поступать с 1999г (США и Великобритания). О токсичности у кошек не сообщалось, но считается, что кошки гораздо реже едят виноград или изюм, чем собаки.
- Рвота после приема внутрь разного количества изюма или винограда (иногда незначительного) возникает у некоторых собак и сопровождается развитием РОПН в течение примерно 48 часов (диапазон 24-72 часа).
- Часто встречаются летаргия, анорексия и диарея.
- Не у всех собак, употребляющих виноград или изюм, развиваются клинические признаки отравления или РОПН. У некоторых собак наблюдалось употребление большого количества винограда или изюма без каких-либо последствий. У примерно 33% собак нет клинических признаков или азотемии после употребления винограда или изюма, у 15% развиваются клинические признаки, но отсутствует азотемия, и у 50% развиваются клинические признаки и РОПН.
- Влияние длительного употребления небольшого количества винограда или изюма на возможность развитие РОПН не изучалось.

Отравление виноградом или изюмом. Патифизиология.

- До сих пор точно не установлено, что именно вызывает НТ при поедании винограда или изюма. Предполагалось воздействие фунгицидов, гербицидов,, пестицидов,, тяжелых металлов, витамина D, грибка или плесени. Охратоксин связан с почечной недостаточностью и может присутствовать в винограде и изюме.
- Дозировки винограда и изюма, которые вызывают РОПН колеблются от 3 до 36 г / кг изюма и от 4-5 виноградин до 148 г / кг.
- Выживаемость не коррелирует с принятой дозой
- Воздействие нефротоксинов, содержащихся в винограде или изюме, при наличии ишемия почек (например, возникающая из-за обезвоживание) и гиперкальциемии являются потенциальными факторами, способствующими развитию РОПН
- НТ проявляется дегенерацией канальцев и некрозом различной степени тяжести в проксимальных канальцах. Трубчатые базальные мембраны обычно не повреждены. и трубчатая регенерация очевидна примерно в 50% случаев.
- Гиперкальциемия от легкой до тяжелой либо присутствует изначально, либо развивается во время лечения примерно у 50% собак с РОПН. Причины гиперкальциемии до конца не установлены, возможно, это ионизированная гиперкальциемия, способная повредить почки, возможно – изменения в эндокринной системе, регулирующей обмен кальция.
- Другие факторы, которые могут способствовать изменениям концентрации кальция в сыворотке, включают изменение объема внеклеточной жидкости и наличие тяжелой гиперфосфатемии (т.е. комплексообразование кальция с фосфатом).

Отравление виноградом или изюмом. Факторы риска.

Лабрадоры ретриверы составляет примерно 40% зарегистрированных случаев. Причина этого неизвестна и может отражать популярность породы, генетическую предрасположенность к специфическим нефротоксинам или склонностью к поеданию винограда и изюма, по сравнению с другими породами собаки.

Отравление виноградом или изюмом. Диагностика.

- Сбор анамнеза выявляет, что больные собаки недавно ели виноград или изюм.
- Частично переваренный виноград или изюм могут наблюдаться при рвоте или диарее собаки.
- Типичный анамнез - приступы рвоты с азотемией и РОПН. Концентрации креатинина в сыворотке была приблизительно 10 мг / дл.
- Средняя начальная и пиковая концентрации кальция в сыворотке обычно незначительно увеличиваются, но может возникнуть тяжелая гиперкальциемия (концентрация общего кальция в сыворотке > 20 мг / дл).
- Средняя начальная и пиковая концентрации фосфора в сыворотке были > 10 мг / дл и иногда > 20 мг / дл.
- Удельный вес мочи у большинства пораженных собак составляет <1,030.
- Около половины больных собак имеют легкую протеинурию и переменную глюкозурию.
- Цилиндрурия обнаруживается примерно в 20% случаев в течение 72 часов после поедания винограда или изюма.
- В одном исследовании упоминалось, что УЗИ почек показало отклонения от нормы у 7 из 13 больных собак (гиперэхогенность почек, дилатация лоханки, реномегалия).

Отравление виноградом или изюмом. Диагностика.

- В образцах биопсии почек присутствует
 - дегенерация почечных канальцев от умеренной до тяжелой, особенно в проксимальных отделах.
 - минерализация или некроз эпителиальных клеток канальцев наблюдается более чем в 50% случаев.
 - в редких случаях поражение канальцев не выражены
 - минерализованные фрагменты канальцев, гранулированные или белковые цилиндры часто обнаруживаются
 - более чем в 50% случаев наблюдается золотисто-коричневый глобулярный внутриклеточный пигмент, который различается по количеству, размеру и окрашиванию берлинской лазурью. Значение этого пигмента неизвестно.

Отравление виноградом или изюмом. Лечение и профилактика.

- Из-за непредсказуемости и серьезности этого отравления рекомендуется интенсивное, агрессивное лечение в случае подозрение на поедание собакой винограда или изюма.
- Лечение сразу после возможно поедания винограда или изюма должно включать:
 - индукцию рвоты,
 - промывание желудка и введение активированного угля
 - внутривенную инфузионную терапию в течение минимум 48 часов.
- Стимулирование диуреза с помощью инфузионной терапии и диуретиков обеспечивает защиту почек за счет сокращения времени нахождения предполагаемого токсина в почечных канальцах .
- Диализ может быть полезным для собак с трудноизлечимой уремией, но он не гарантирует выживания.
- Информируйте владельцев о возможном токсическом воздействии винограда и изюма.

Отравление виноградом или изюмом. Прогноз.

- Можно ожидать, что примерно у 50% собак с развившейся РОПН после употребления винограда или изюма выживут при соответствующем лечении
- Примерно у двух третей выживших полностью исчезает азотемия и наступает полное клиническое выздоровление.
- лечение и реабилитация могут занять несколько недель.
- Приблизительно у 50% собак с РОПН, ассоциированной с виноградом или изюмом, разовьется стойкая олигурия или анурия. По крайней мере 75% этих собак не выживут.
- Олигоанурия, атаксия и слабость были отрицательными прогностическими признаками,
- Летальный исход наблюдался у собак с более высокими концентрациями общего кальция и калия в сыворотке.

Отравление лилией.

- Поедание лилий очень токсично для кошек. Точный механизм развития интоксикации до конца неизвестен, но все части лилии токсичны для кошек. Прогноз часто неблагоприятный при развитии РОПН.
- Установлены три вида лилий, вызывающих НТ эффект у кошек:
 - пасхальные лилии,
 - тигровые лилии
 - азиатские гибридные лилии.
- Другие родственные растения, также могут быть нефротоксичны: лилейник (*Neemerocallis* spp), ранняя лилия, оранжевая дневная лилия, красная лилия, лилия рубрум, лилия звездочета, западная лилия и древесная лилия.

Род *Lilium* насчитывает около 100 видов и сотни гибридов, которые часто содержатся в помещении, но некоторые - на открытом воздухе.

Род *Neemerocallis* имеет меньше видов, но тысячи культурных сортов часто высаживают в открытом грунте.
- Свежие части растения (стебли, листья, цветы) при поедании могут вызывать токсический эффект
- Калла и мирная лилия не являются настоящими лилиями и не вызывают РОПН у кошек. Они способствуют формированию оксалатов, но вызванный ими же стоматит предотвращает проглатывание большого кол-ва растения, поэтому оксалатный нефроз не развивается.
- Ландыш не содержит нефротоксинов, но содержит токсин наперстянку

Отравление лилией. Патофизиология.

- Проглатывание нефротоксина, присутствующего в лилиях, приводит к РОПН у кошек, причём достаточно проглотить небольшую часть одного листа лилии.
- Водные экстракты цветков и листьев пасхальной лилии содержат токсичные вещества, причём в цветке их больше. Поэтому для развития РОПН достаточно очень маленьких доз водных экстрактов. Токсичная фракция может быть обнаружена в моче хроматографически, но токсический механизм остается неизвестным.
- Отравление лилией не распространено у собак. Возможно, она не токсична для собак, но, возможно, просто не было зафиксировано случаев поедания лилий собаками, в т.ч. В эксперименте. Есть данные, что после употребления в пищу луковиц лилий у собак может развиваться РОПН, но животные выздоравливают при интенсивном лечении.

Отравление лилией. Патофизиология.

- У 33% - 50% кошек после поедания лилии развиваются РОПН
 - анурическая почечная недостаточность часто возникает через 18–24 часа после воздействия
 - в эксперименте у кошек возникает рвота в течение 3 часов после проглатывания лилии, анорексия, летаргия и полидипсия, продолжающаяся полиурия, которая прогрессирует до олигурии и, иногда, судороги.
 - гистопатологические изменения видны в проксимальных канальцах, но клубочки не затронуты: потеря апикальных микроворсинок, разрушение мембраны и интерстициальный отек. Нарушение работы базальных мембран, возможно, является причиной невозможности выздоровления у многих кошек.
 - у некоторых кошек наблюдаются гистологические изменения в поджелудочной железе: умеренная диффузная цитоплазматическая вакуолизация, затрагивающая большинство клеток ацинусов. Инфильтрация клетками воспаления не наблюдалась, также не было описано никаких изменений в клетках островков поджелудочной железы, за исключением наличия увеличенных митохондрий. Панкреатит по результатам вскрытия был описан у двух кошек с клиническим проявлением.

Отравление лилией. Диагностика.

- Владелец может увидеть кошку, поедающую лилию, или разгрызенные фрагменты растения
- Гиперсаливация и рвота могут возникнуть вскоре после проглатывания лилий из-за местного раздражения ЖКТ
- Общие клинические проявления включают рвоту и вялость через 1–5 дней после приема внутрь растения.
- Реномегалия и болезненность живота могут быть обнаружены при физикальном обследовании.
- Лабораторные данные включают тяжелую азотемию, изостенурию и цилиндрурию.
- При диагностике РОПН концентрация креатинина в сыворотке часто находится в диапазоне от 15 до 20 мг / дл, концентрация мочевины также увеличивается. Возможно непропорциональное увеличение концентрации креатинина в сыворотке по сравнению с мочевиной. Иногда повышается уровень креатинкиназы. (КК)
- При исследовании мочи выявляется изостенурия, протеинурия, глюкозурия, цилиндрурия и иногда кетонурия., но кристаллоурия отсутствует .
- Олигурия или анурия могут сохраняться, несмотря на внутривенную инфузионную терапию.

Отравление лилией. Диагностика.

- Биопсия почек выявляет тубулярный нефроз от умеренной до тяжелой степени, характеризующийся проксимальным канальцевым нефрозом, дегенерацией и некрозом эпителиальных клеток с незначительным интерстициальным отеком. Иногда в почечных канальцах могут обнаруживаться мягкие кристаллы бирефрина, напоминающие оксалат кальция. Накопление кристалл оксалата неспецифично для кошек с РОПН или ХПН. В эпителии почечных канальцев могут наблюдаться признаки регенерации.

Отравление лилией. Лечение.

- деконтаминация в сочетании со стимулированным диурезом в течение 48 часов предотвращает развитие РОПН, если с момента отравления прошло не более 6 часов
- деконтаминация через 18 часов и более после проглатывания лилии не препятствует развитию РОПН
- Вызывание рвоты с последующим введением активированного угля и слабительного средства рекомендуется Центром по борьбе с отравлениями животных. Не следует вызывать рвоту у кошек, если она уже произошла до приезда в клинику.
- Не существует антидота от нефротоксина лилии
- Интенсивная поддерживающая терапия с внутривенным введением жидкостей и поддержкой или стимуляцией диуреза (с помощью диуретиков) важно проводить кошкам с РОПН
- Диализ (перитонеальный и особенно гемодиализ) может быть необходим для лечения осложнений, связанных с уремией или гипергидратацией. Диализ может повысить шансы на выживание у кошек с тяжёлой РОПН.

Отравление лилией. Прогноз.

- Уровень смертности кошек при развитии РОПН от 50% до 100%, в зависимости от того, когда было начато лечение.
- Почти все кошки, у которых была быстрая реакция ЖКТ (рвота и диарея) выживают после деконтаминации и индукции диуреза.
- Степень азотемии не коррелирует с выживаемостью
- Прогноз зависит от эффективности диуреза:
 - кошки с полиурией и РОПН, имеют большую вероятность выжить
 - кошки с РОПН и стойкой олигурией или анурией вряд ли выживут
- D. Кошки, пережившие тяжелую РОПН после проглатывания лилии, как правило, имеют значительную необратимую потерю почечной массы, поэтому у них развивается ХПН.
- Панкреатит может осложнить клиническое течение у некоторых кошек.

Интоксикация, вызванная НПВС.

- Случайное проглатывание или терапевтическое использование НПВС- основная причина данной патологии у собак и кошек.
- Расстройство ЖКТ- наиболее частый эффект воздействия НПВС.
- РОПН развивается редко у собак, также у них может наблюдаться идиосинкразическая гепатотоксичность.
- Кошки не усваивают НПВС так же хорошо, как собаки из-за низкой активности глюкуронилтрансферазы и подвержены большему риску развития побочных реакций на НПВС.
- Показатели клиренса НПВС значительно различаются у здоровых собак, и ещё больше у кошек. Это зависит от индивидуальных особенностей животного и конкретного препарата.
- Большинство случаев РОПН после приема НПВП происходит в результате неправильного хранения лекарственного средства. Собаки чаще, чем кошки, находят и употребляют такие лекарства. Также некоторые владельцы дают собакам и кошкам НПВС, предназначенные для людей, без консультации с ветеринаром.
- По неизвестным причинам РОПН иногда возникает после приема НПВС, несмотря на применении препарата в соответствии с рекомендованными дозировками. Этот чаще происходит с кошками.
- НПВС все чаще используются для лечения боли до и после операции. Повышенное использование НПВС, как ожидается, приведет к увеличению частоты возникновения РОПН, особенно у животных с наличием факторов риска.

Интоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- НПВС действуют на фермент циклооксигеназу (ЦОГ), который играет важную роль в развитии воспаления. Известны несколько изоформ ЦОГ, сходных по структуре, но выполняющих разные функции и включающиеся в разные фазы воспаления.
 - ЦОГ-1 находится почти во всех здоровых тканях, участвует в синтезе физиологических простагландинов, образующихся в организме в физиологических условиях и регулирующих работу органов. ЦОГ-1 имеет важное значение в инициации процесса воспаления.
 - ЦОГ-2 появляется в очаге воспаления спустя 72 ч после повреждения мембран клеток. Именно она отвечает за синтез провоспалительных простагландинов и регулирует развитие гиперемии, боли, отека, иммунного ответа .
 - ЦОГ-3 находится в гипоталамусе и отвечает за синтез простагландинов в центральной нервной системе. Они ответственны за повышение температуры тела и проведение болевых импульсов и не участвуют в воспалении.
- НПВС отличаются между собой по способности угнетать различные изоформы ЦОГ, что определяет их фармакологические эффекты. Чем селективнее НПВП к ЦОГ-2 — тем более выражено противовоспалительное действие, менее выражено влияние на синтез физиологических простагландинов, а значит, препарат более безопасен.

Интоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- НПВП условно разделяют на три группы, исходя из точки их приложения.
 - 1-я группа — неселективные препараты (ибупрофен, диклофенак, индометацин и др.), в большей мере блокирующие ЦОГ-1, нежели ЦОГ-2, и нарушающие образование не только патологических, но и физиологических простагландинов в тканях. Это объясняет их основные побочные эффекты, например язвенное поражение ЖКТ, нарушение функции почек.
 - 2-я группа — преимущественно селективные к ЦОГ-2. К ним относят мелоксикам, синтезированный с целью снижения гастроинтестинальной токсичности.
 - 3-я группа — высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 — коксибы. Их преимущества связаны с резким снижением риска поражения ЖКТ, они проявляют высокую противовоспалительную и анальгезирующую активность. Однако установлено, что высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2 повышают частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как тромбоз.
 - к высокоселективным ЦОГ-1-ингибиторам относят ацетилсалициловую кислоту, однако ввиду высокой гастротоксичности и других побочных эффектов ее применение как противовоспалительного средства в настоящее время ограничено

Интоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- Степень избирательности ЦОГ-2 зависит от вида животного, дозы и ткани-мишени. При применении селективный ЦОГ-2 НПВС снизились побочные эффекты со стороны ЖКТ, связанные с применением НПВП. Предположительно, должно уменьшиться количество осложнений в виде РОПН из-за уменьшения гипотензии, вызванной ЖК-кровоотечением.
- Неселективные НПВС (т.е. без предпочтительного ингибирования циклооксигеназы-2)
 - ацетаминофен, аспирин, индометацин, фенилбутазон, банамин, ибупрофен, напроксен, пироксикам и кетопрофен.
- Селективные НПВС
 - карпрофен, этодолак, мелоксикам, деракоксиб и фирококсиб.

Интоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- Местная продукция простагландинов в почках влияет на почечный кровоток (RBF), внутриклубочковое давление, абсорбцию и секрецию воды и электролитов в канальцах, а также обеспечивает цитозащиту медуллярных интерстициальных клеток. Почечные простагландины также влияют на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС), поскольку они способствуют высвобождению почечного ренина, особенно у пациентов с уменьшением ОЦК.
- Ранее установили, что ЦОГ-1 экспрессируется конститутивно, а ЦОГ-2 индуцируется наличием воспаления. Производство сосудорасширяющих простагландинов которые поддерживают СКФ и почечный диурез при наличии сосудосуживающих сигналов (т. е. уменьшение ОЦК активирует ангиотензин-II, адреналин и вазопрессин), находится под контролем ЦОГ-1. В настоящее время известно, что и ЦОГ-1, и ЦОГ-2 конститутивно экспрессируются в почках. Помимо воспаления, экспрессия ЦОГ-2 увеличивается при высоком содержании ренина (например, при уменьшении ОЦК, системной гипотензии, ограничении соли, ХПН, анестезии и во время приема ангиотензинпревращающего фермента [АПФ], ингибиторов и блокаторов кальциевых каналов).
- Оказывают ли селективные к ЦОГ-2 НПВС меньшее деструктивное действие на почки, еще не установлено. Поскольку ЦОГ-2 выявляется и в нормальной почечной ткани, вполне вероятно, что любой НПВП может вызвать РОПН.

Инттоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- Большинство опасных острых эффектов НПВП на почки развивается в результате гемодинамических изменений при особых обстоятельствах:
 - выраженное снижение ОЦК и гипотензия, когда НПВС подавляют способность почек синтезировать необходимое кол-во защитных сосудорасширяющих простагландинов
- НПВП могут быть токсичным для интерстициальных клеток мозгового вещества, но роль этого воздействия в развитии РОПН (по сравнению с ХПН) сомнительна.
- Эрозии ЖКТ возникают у некоторых собак обычно после приема НПВП:
 - анорексия, гиподипсия и кровотечение из язв ЖКТ может привести к **снижению ОЦК** и активации РААС. Это приводит к сужению сосудов почек, что в сочетании с приёмом НПВП (**снижающих выработку сосудорасширяющих простагландинов**) ограничивают способность почек **поддерживать эффективную внутрипочечную перфузию**
 - НПВП оказывают минимальное влияние на внутрипочечную гемодинамику, если ОЦК и АД поддерживаются на нормальном уровне.
- Кратковременное введение НПВП здоровым собакам в течение 7 дней не оказывает снижения СКФ. Однако некоторые НПВП (например, ибупрофен) часто вызывают осложнения при повторном приёме у собак.
- Прием мелоксикама или карпрофена непосредственно перед или во время анестезии оказывают минимальный эффект на СКФ у здоровых собак. Преходящая азотемия наблюдалась у некоторых собак, которые получали кеторолак или кетопрофен во время анестезии при плановой овариогистерэктомии.

Интоксикация, вызванная НПВС.

НПВС вызывают РОПН в результате развития почечной ишемии, а не в результате прямого нефротоксического эффекта. РОПН может иногда возникать после хронического воздействия НПВП вследствие некроза интерстициальных клеток медуллярного слоя

Интоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- Меньше известно о специфическом влиянии НПВП на функцию почек у кошек. Считается, что мелоксикам или карпрофен можно безопасно вводить большинству кошек во время анестезии или в ближайшем послеоперационном периоде для предотвращения боли после овариогистерэктомии и других операциях. Безопасные протоколы для длительного применения НПВП у кошек не разработаны, но сообщалось об использовании мелоксикама или кетопрофена до 5 дней.
- Некоторым здоровым молодым кошкам проводится плановая ОГЭ (овариогистерэктомия) без поддерживающей инфузионной терапии и контроля АГ ; применение НПВП (например, карпрофен, мелоксикам, кетопрофен) вскоре после операции или во время операции может спровоцировать развитие РОПН.
- Половина кошек с развившейся РОПН выживают и восстанавливают экскреторную функцию почек (нормальная концентрация мочевины крови и креатинина в сыворотке крови) при условии госпитализации и проведении инфузионной терапии в течение от 1 до 5 дней.

Интоксикация, вызванная НПВС. Патофизиология.

- Введение НПВП одновременно с фуросемидом может снизить СКФ у собак более чем на 30%.
- Статистически показано, что у собак после применения ибупрофена приблизительно у 45% собак развивались язвы ЖКТ с меленой но без развития РОПН, тогда как примерно у 28% собак, получавших ибупрофен, развилась РОПН
- Точной зависимости между дозой НПВП и развитием РОПН не существует
- Для развития РОПН у собак требуются более высокие дозы ибупрофена по сравнению с дозировками, которые вызывают изъязвление ЖКТ.
- Папиллярный некроз (ишемический **некроз** мозгового слоя почки или почечных сосочков) наблюдался в экспериментальных исследованиях у собак, получавших ибупрофен в дозе 50 мг / кг / день в течение 5 недель

Интоксикация, вызванная НПВС. Факторы риска.

- Использование НПВП, скорее всего, будет провоцировать развитие РОПН в следующих ситуациях:

- обезвоживание и гипотония по любой причине
- анестезия и относительная гиповолемия, особенно без внутривенной инфузионной поддержки
- существовавшее ранее заболевание почек
- передозировка НПВП
- доступ к НПВП, назначенным для человека или в ветеринарии
- хроническое употребление НПВП при внезапном развитии желудочно-кишечного кровотечения.
- хроническое применение НПВП при внезапном развитии некроза интерстициальных клеток медуллярного слоя
- породные пристрастия: немецкие овчарки подвержены повышенному риску язвы желудочно-кишечного тракта и РОПН. связанных с приемом ибупрофена, тогда как лабрадоры-ретриверы подвержены меньшему риску
- комбинация НПВП с другими лекарствами, такими как цисплатин, фуросемид, ингибиторы АПФ или блокаторы кальциевых каналов
- риск сочетания НПВП с гипотензивными средствами (известно у человека; в ветеринарии проведено одно исследование, в котором применение сочетания эналаприла и тепоксалина в течение 28 дней не снизило СКФ)

Интоксикация, вызванная НПВС. Диагностика.

- Любое животное, у которого развивается РОПН вскоре после лечения или случайного приёма или подозрения на случайный приём НПВС считают подозреваемым в развитии НПВС-спровоцированной РОПН, пока не будет доказано обратное.
- Некоторая комбинация анорексии, рвоты и мелены, вероятно, будет обнаружена на ранней стадии проявления побочных эффектов от НПВП, и указывает на вероятность развития РОПН
- Нет специфических лабораторных тестов (крови или мочи), которые могли бы предсказать развитие РОПН при длительном лечении НПВС.

Интоксикация, вызванная НПВС. Лечение. Прогноз.

- Вызвать рвоту и ввести активированный уголь, чтобы предотвратить дальнейшее всасывание из желудочно-кишечного тракта в случае случайного проглатывания или острая пероральная передозировка, выявленных в течение 2 часов.
- Вводить жидкости внутривенно в течение 48-72 часов после острого воздействия НПВП (независимо от проглоченной дозы), особенно при наличии анорексии или рвоты
- При наличии рвоты возможно назначение голодной или водно-голодной диеты на 24 – 72 часа.
- Сукральфат и аналог простагландина мизопростол следует вводить для обеспечения гастропротекции.

ПРОГНОЗ

Чем дольше прошло времени между приемом НПВП и лечением, тем неблагоприятнее будет прогноз в случае развития РОПН.

Интоксикация, вызванная НПВС. Профилактика.

- Пациенты с высоким риском перед началом лечения НПВС должны проходить скрининг с помощью базовых лабораторных тестов (ОКА и б/х крови, анализ мочи)
- Избегайте применения НПВП у животных с ХБП, т.к. у них может быть нарушена способность синтезировать почечные сосудорасширяющие простагландины.
- Риск может быть выше у пациентов с установленной азотемией.
- Используйте самую низкую эффективную дозу НПВП.
- Не назначайте более одного НПВП на один курс, при необходимости сменить НПВС выдержите интервал не менее 1 недели после окончания курса.
- Не назначайте НПВП одновременно с потенциально нефротоксичными препаратами и КС из-за повышенного риска развития ЖК изъязвления и кровоизлияния.
- Объясните владельцам, что НПВП, отпускаемые без рецепта, могут быть токсичными для собак и кошек. Обсудите первые признаки развития побочных эффектов и важность незамедлительного медикаментозного вмешательства при их появлении.
- Проводите инфузии жидкости при хирургическом лечении, когда НПВП будут использоваться во время и/или после операции.
- Избегайте длительных периодов анестезии животным, принимающим НПВП.
- Выявление и своевременное устранение обезвоживания у любого пациента, получающего НПВП.
- Селективные НПВП могут иметь меньший риск индуцировать РОПН, но могут быть опасными для почки, т.к. подавляют физиологические функции ЦОГ-2.
- В будущем использование двойных ингибиторов циклооксигеназы и липоксигеназы, таких как тепоксалин, может снизить частоту РОПН в результате уменьшения побочных эффектов на ЖКТ

Гиперкальциемия.

- Гиперкальциемия чаще связана с хроническим повреждением почек, чем с РОПН.
- Токсическое действие кальция на почки возникает только при увеличении концентрации ионизированного кальция в сыворотке крови. Концентрация ионизированного кальция в сыворотке невозможно предсказать на основе общего сывороточного уровня кальция, особенно у животных с азотемией.
- Когда гиперкальциемия связана с РОПН, гиперкальциемия быстро развивается и концентрация ионизированного кальция в сыворотке крови обычно очень высока.
- Функциональные эффекты гиперкальциемии на почки обычно легко обратимы, но структурные поражения не будут полностью обратимыми на поздних стадиях .
- Острая азотемия может возникать в результате любой причины ионизированной гиперкальциемии, но чаще встречается у пациентов с гипервитаминозом D (например, при применении холекальциферола, кальцитриола или кальцитриена).

Гиперкальциемия. Патофизиология.

- Азотемия, вызванная гиперкальциемией, может быть вызвана сочетанием факторов:
 - преренальная азотемия из-за уменьшения объема внеклеточной жидкости (например, анорексия, гиподипсия, рвота, полиурия).
 - сужение сосудов почек как следствие ионизированной гиперкальциемии.
 - снижение проницаемости клубочков (т. е. снижение ультрафильтрации).
 - острый некроз канальцев вследствие ишемического и токсического воздействия ионизированной гиперкальциемии.
 - ХПН из-за потери нефронов, нефрокальциноза, тубулоинтерстициального воспаления и интерстициального фиброза.

Гиперкальциемия. Патофизиология.

- **Нарушение концентрирующей способности почек** является результатом комбинации пониженной канальцевой реабсорбции натрия и нарушения действия АДГ на канальцевые клетки собирательных протоков у собак.
 - влияние гиперкальциемии на почки является формой нефрогенного несахарного диабета, характеризуется гипостенурией (если толстая восходящая ветвь петли Генле, расположена в медуллярном слое, не пострадала
 - эти эффекты возникают из-за внутренней реакции почек на гиперкальциемию, они опосредованы рецепторами почечных эпителиальных клеток, чувствительных к кальцию
 - многие кошки с ионизированной гиперкальциемией все еще могут концентрировать мочу до удельного веса более 1.030.
 - **Дополнительные прямые эффекты гиперкальциемии на почки** включают
 - снижение реабсорбции кальция канальцами и
 - антагонизм гормону паращитовидной железы (ПТГ).
- Эти ответы способствуют выведению кальция и уменьшают клинические проявления гиперкальциемии.
- Усиление почечного кровотока способствует быстрому прохождению первичной мочи через мозговые части канальцев, что является ещё одним механизмом гипостенурии.
 - Дегенерация канальцев, интерстициальный фиброз и минерализация почечных канальцев, базальных мембран и интерстиция могут возникать вторично вследствие гиперкальциемии и способствовать нарушению концентрирующей способности почек

Гиперкальциемия. Патофизиология.

- Почечная азотемия при гиперкальциемии может быть следствием функциональных или структурных изменений почек
 - гиперкальциемия может вызывать сужение сосудов почек, что приводит к снижению почечной перфузии и СКФ
 - снижение ПП и СКФ наблюдается всегда при концентрации общего кальция в сыворотке крови выше 20 мг / дл. Более чем у 50% собак наблюдается значительное снижение ПП и СКФ, при концентрации о. кальция в сыворотке крови 15 - 20 мг / дл.
 - влияние хронической гиперкальциемии на ПП и СКФ не известны
- Гиперкальциемия может нарушить ауторегуляцию почек (путём подавления афферентной вазодилатации и, соответственно, снижения СКФ) и привести к азотемии на ранней стадии обезвоживания.
- Токсические эффекты ионизированной гиперкальциемии усиливаются за счет высоких концентраций ПТГ у животных с ХПН, поскольку ПТГ увеличивает поступление кальция в клетки
 - самые ранние структурные поражения обнаруживаются в восходящей части петли Генле и дистальном извитом канальце, распространяясь далее на др. участки каналов.
 - утолщение и минерализация базальных мембран каналов наиболее выражены в проксимальных канальцах
 - развиваются хронические атрофия канальцев, инфильтрация мононуклеарных клеток и интерстициальный фиброз
 - зернистые и трубчатые клеточные цилиндры способствуют внутрипочечной обструкции.

Гиперкальциемия. Патофизиология.

- Витамин D (холекальциферол или эргокальциферол) и его метаболиты (кальцитриол, кальцитриен) при гипервитаминозе вызывают гиперкальциемию за счет увеличения абсорбции кальция в желудочно-кишечном тракте и увеличения резорбции из костной ткани в сочетании с уменьшением почечной экскреции кальция. И холекальциферол, и эргокальциферол метаболизируются одинаково у собак и кошек.

- отравление холекальциферолом у собак и кошек наблюдается при приеме внутрь всего 10 мг / кг. Высокая степень риска - собаки моложе 9 месяцев и весом до 12 кг

- кошки более устойчивыми к токсическому воздействию холекальциферола, чем собаки.

- кошка и собаки могут проглатывать холекальциферол в составе средств для грызунов
- неправильное питание может привести к гипервитаминозу D и гиперкальциемии, но в этих случаях чаще встречается хроническое повреждение почек.

- передозировка холекальциферолом или эргокальциферолом и развитие гиперкальциемии может развиваться во время лечения собак и кошек с первичным гипопаратиреозом, т.к. эти препараты могут накапливаться в организме из-за длительного периода полураспада и выведения из организма. РОПН или чаще ХПН могут развиваться как следствие передозировки витамина D пациентам с первичным гипопаратиреозом.

- чрезмерное употребление витаминных добавок, содержащих витамин D, также может вызвать гиперкальциемию и ХПН.

Гиперкальциемия. Патофизиология.

- Токсичность возникает из-за превращения холекальциферола в 25 (ОН) - холекальциферол, который вызывает гиперкальциемию, взаимодействуя с рецепторами витамина D. 25 (ОН) -D превращается в кальцитриол. В некоторых случаях кальцитриол образуется в концентрациях выше нормы и способствует возникновению гиперкальциемии.

- 25 (ОН) –D накапливается в жировой ткани и выводится от туда в течение недели – месяца.

- активация рецепторов витамина D в кишечнике и костях может привести к увеличению концентрации кальция и фосфора в сыворотке крови

- гиперкальциемия развивается через 24 часа после приема внутрь и часто бывает тяжелой (например, концентрация общего кальция в сыворотке от 15 до 20 мг / дл).

- гиперфосфатемия чаще проявляется в лёгкой форме (от 7 до 8 мг / дл)

- азотемия развивается позже (примерно через 72 часа) , обычно концентрация креатинина в сыворотке < 3 мг / дл, при своевременном лечении азотемия полностью купируется.

- увеличение концентрации 25 (ОН) -D в сыворотке крови в 2 и более раз позволяет однозначно подтвердить гипервитаминоз D после воздействия холекальциферола или эргокальциферола. Высокая концентрация может сохраняться 1 и более месяцев

Гиперкальциемия. Патофизиология.

- смерть наступает почти у 50% собак после развития гиперкальциемии и ПН в сочетании с гипервитаминозом D, если не было проведено раннее лечение.

- выживание составляет примерно 80% при своевременном лечении, в 20% развивается ХПН

- для начального контроля гиперкальциемии часто требуется интенсивная терапия, инфузия жидкостей (например, 0,9% NaCl), применение фуросемида, кортикостероидов и кальцитонина.

- Гиперкальциемия может быть тяжелой и длительной, и требуют применения бисфосфонатов (препараты предотвращающие потерю костной массы, применяются для лечения остеопороза и др. хронических заболеваний)

- диета: низкое содержание кальция, чтобы ограничить его опосредованное витамином D всасывание желудочно-кишечного тракта.

Гиперкальциемия. Патопфизиология.

- Острая гиперкальциемия может возникнуть при использовании неоправданно высоких доз кальцитриолола для контроля вторичного почечного гиперпаратиреозидизма при ХПН. При использовании рекомендуемых доз от 2,5 до 3,5 нг / кг в день иногда может развиваться легкая гиперкальциемия, но обычно не приводит к возникновению РОПН , как осложнения уже существующей ХПН.
- Передозировка кальцитриолом иногда происходит во время лечения первичного гипопаратиреоза, поскольку делаются попытки повысить концентрацию кальция в сыворотке.
- Измеренная концентрация кальцитриолола в сыворотке крови иногда бывает нормальной при введении повышенных доз. Это связано с коротким (всего несколько часов) периодом полувыведения препарата из крови. При этом вызванные им эффекты могут наблюдаться несколько дней. Таким образом, концентрация кальцитриолола в сыворотке крови может увеличиваться или не увеличиваться в зависимости от времени забора анализа. Возврат уровня сывороточного кальция до нормальной концентрации в течение 5-7 дней после прекращения приема кальцитриолола подтверждает, что введение высоких доз кальцитриолола является причиной гиперкальциемии.
- Проглатывание токсичного домашнего растения цветущего джессамина (*Cestrum diurnum*), который содержит кальцитриолоподобные гликозиды - еще одна потенциальная причина гиперкальциемии.



Гиперкальциемия. Патофизиология.

- Случайное употребление антипсориазных кремов для местного применения, содержащих аналог кальцитриола кальципотриол или кальципотриен (например, Dovonex), может привести к быстрому развитию тяжелой гиперкальциемии, РОПН и смерти (даже до развития РОПН) у собак.

- Довонекс содержит 0,005% кальципотриена. Выпускается в тубах по 30, 60 и 100 грамм и может быть случайно проглочен животным при неправильном хранении.

- для собак расчетная минимальная токсическая доза кальципотриена составляет 10 мкг / кг, минимальная летальная доза 65 мкг / кг, а пероральная средняя летальная доза (LD50) составляет от 100 до 150 мкг / кг. Прием внутрь более 1,3 грамма крема Dovonex на кг массы тела (что представляет собой 65 мкг кальципотриена на 1 кг массы тела) считается потенциально опасным для жизни

- около 30% собак, проглотивших кальципотриен, умирают, а у 50% развивается РОПН

- гиперкальциемия обычно не развивается в первые 8–12 часов (максимум 24 часа) после проглатывания, пиковая концентрация кальция в сыворотке крови почвляется в течение 48 часов, а затем снижаться к 72 часам при соответствующем лечении. Если концентрация кальция в сыворотке измерялась после 3-х суток после проглатывания крема, то она м.б. уже в норме, однако РОПН будет присутствовать.

- концентрация кальция в сыворотке часто составляет > 15 мг / дл на момент постановки диагноза и может превышать 20 мг / дл

- гиперфосфатемия присутствует у более чем 75% больных собак на момент выявления гиперкальциемии. Может развиваться сильная минерализация мягких тканей

Гиперкальциемия. Клинические признаки.

- У собак ранним проявлением негативного действия на почки гиперкальциемии является снижение способности к концентрации мочи и полиурия
 - снижение концентрации мочи часто непропорционально наблюдаемому снижению СКФ и увеличению концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови
 - удельный вес мочи постоянно $<1,030$
 - изостенурия возникает, если восходящие сегменты петли Генле были структурно изменены длительной гиперкальциемией
 - полидипсия развивается как компенсация полиурии, но есть некоторые свидетельства что полидипсия может возникать и в результате прямой стимуляции центра жажды гиперкальциемией
- Обезвоживание типично из-за повышенной потери жидкости
 - первоначально сокращение объема внеклеточной жидкости снижает СКФ и увеличивает концентрацию мочевины и креатинина в сыворотке крови (т.е. развивается преренальная азотемия)
 - паренхиматозное поражение почек не всегда развивается при наличии канальцевых расстройств, по крайней мере, на начальном этапе.
 - если гиперкальциемия и обезвоживание сохраняются, то развивается РОПН и ренальная азотемия
- Вялость, слабость, анорексия и расстройство ЖКТ могут возникать как прямое следствие гиперкальциемии или являться следствием развившейся РОПН
 - неспецифические признаки РОПН бывает трудно отличить от гиперкальциемии

Гиперкальциемия. Диагностика.

- Если в период, предшествующий ОПН, была выявлено острое, умеренное или значительное повышение уровня кальция в сыворотке крови, то считают, что гиперкальциемия является причиной РОПН.
- Следует измерить концентрацию ионизированного кальция в сыворотке крови.
- Собаки и кошки с ХПН часто имеют повышенную концентрацию общего кальция в сыворотке без увеличения ионизированного кальция, потому что в сыворотке могут присутствовать другие фракции кальция (например, связанные с белками) повышающие его концентрацию.
- При подозрении/выявлении гиперкальциемии следует внимательно изучить анамнез на источники интоксикации витамином D
- Гипервитаминоз D, вызванный холекальциферолом или эргокальциферолом, может быть подтвержден измерением концентрации 25 (ОН) -D в сыворотке крови.

Гиперкальциемия. Лечение.

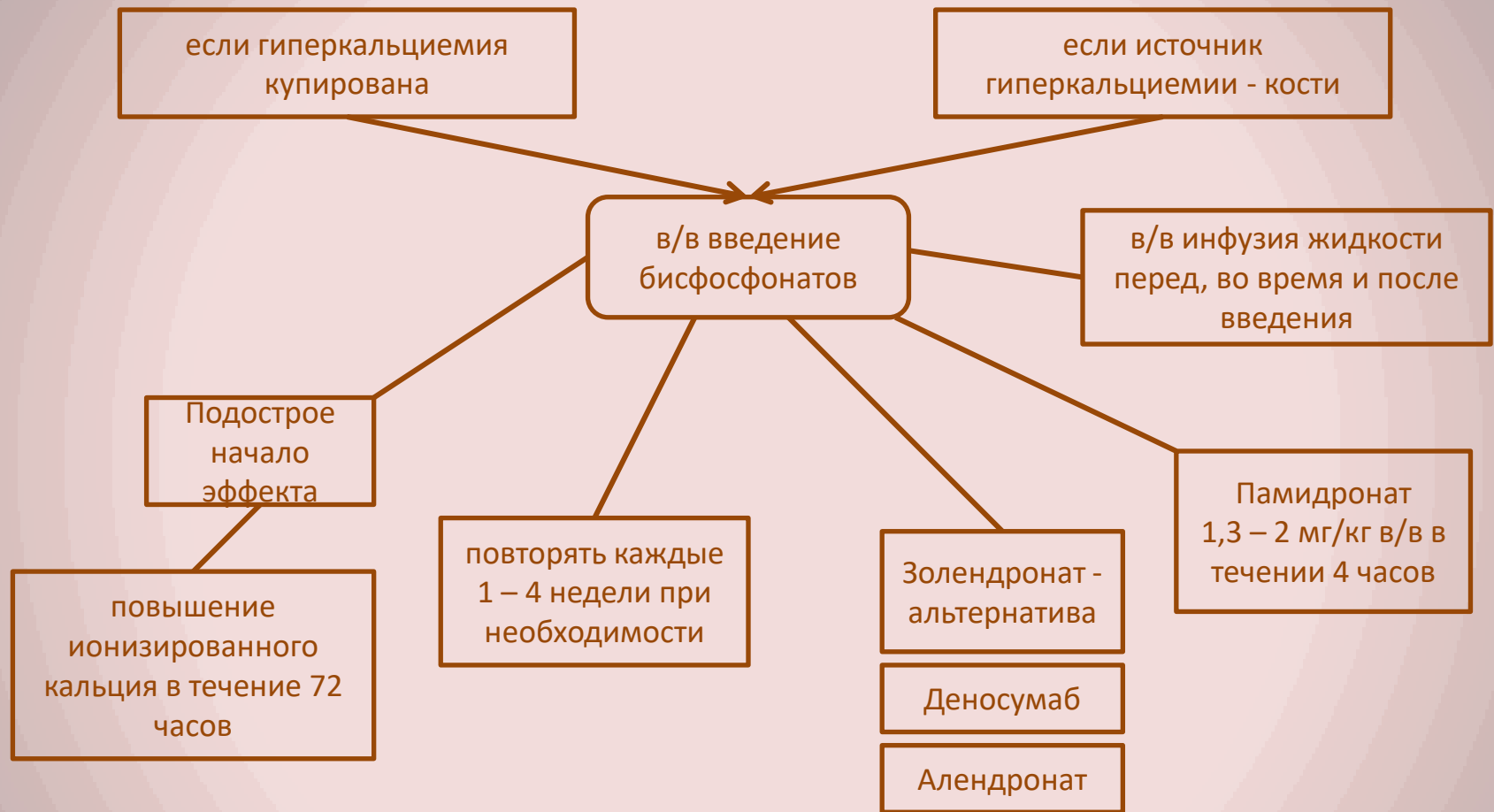
- Интенсивная инфузионная терапия для коррекции обезвоживания, поддержания гидратации и улучшения функции почек путём улучшения ПП и диуреза.
- Необходимо принять специальные меры для снижения концентрации ионизированного кальция в сыворотке:
 - фуросемид усиливает кальциурез и начинает быстро действовать
 - кортикостероиды снижают концентрацию кальция в сыворотке за счет воздействия на кости, кишечник и почки, и их действие начинается относительно быстро
 - кальцитонин снижает активность остеокластов. Он имеет быстрое начало действия, но продолжительность его действия ограничена несколькими днями из-за развития тахифилаксии.
 - бисфосфонаты (например, памидронат) могут не потребоваться, если гиперкальциемия уменьшается с первых дней лечения. Их использование может быть показано при тяжелой гиперкальциемии и остеопорозе
 - диета с низким содержанием кальция эффективна только при гиперкальциемии, вызванной чрезмерным количеством витамина D.

Гиперкальциемия. Лечение.



Тахифилаксия (ταχύς — быстрый, скорый + φύλαξις — охрана, защита) — специфическая реакция организма, заключающаяся в быстром снижении лечебного эффекта при повторном применении лекарственного средства или снижение способности организма отвечать развитием анафилактических реакций на повторное введение веществ, вызывающих развитие этих реакций при первичном введении

Гиперкальциемия. Лечение.



Быстро прогрессирующий ГН (БПГН), индуцированный боррелиозом.

Гломерулонефрит у домашних животных обычно носит хронический характер.

Острый гломерулонефрит - это редко диагностируемое заболевание.

Чаще боррелиоз (болезнь Лайма) вызывает хронический гломерулонефрит, редко — острый гломерулонефрит

Многие собаки с БПГН могут оказаться серологически положительными по боррелиозу, особенно в эндемических зонах.

Заболевание почти всегда прогрессирует и приводит к летальному исходу.

Лайм-индуцированный нефрит характеризуется острым гломерулонефритом и некрозом почечных канальцев. Это быстро прогрессирующая и, как правило, фатальная патология.

Боррелиозный БПГН.

- Положительный серологический тест на наличие болезни Лайма ещё не означает, что у собаки есть или разовьётся БПГН
- Предполагается, что вакцинация против болезни Лайма может вызывать БПГН.
- Поверхность разреза почек при вскрытии часто показывает выраженное выпячивание медуллярного слоя. Кора почек гладкая, иногда с точечными очагами краного цвета .
- У пораженных собак более 80% корковых канальцев сильно расширены, с рассеянным некрозом и признаками активной регенерации эпителия. Присутствуют атрофия канальцев, интерстициальное воспаление и фиброз, но м.б. плохо заметны.
- Мембранопролиферативный ГН с субэндотелиальными отложениями иммуноглобулинов IgG, IgM и C3 наблюдается более чем в 80% случаев. Отложения IgA не было обнаружено. Мембранозный ГН встречается примерно в 10% случаев, а амилоидоз зарегистрирован в единичном случае.
- Окрашивание почечной ткани серебром может выявить небольшое количество спирохет, но это не является типичным.
- В некоторых случаях наблюдается некроз клубочков с инфильтрацией нейтрофилов, серповидные изменения клубочков наблюдаются примерно в 30% случаев
 - серповидные изменения образуются из-за роста париетальных эпителиальных клеток клубочков, м.б. обратимыми и необратимыми (при фиброзе), снижают СКФ.
- Обычно выявляется перигломерулярный фиброз с ламеллярным рисунком.
- В некоторых случаях может развиваться фибриноидный некроз мелких и средних почечных сосудов
- Сочетание острого гломерулонефрита и тяжелого некроза корковых канальцев с отсутствием типично интерстициальное воспаление или фиброз.

Боррелиозный БПГН. Анамнез.

- Заражение боррелиозом происходит через укус клеща, поэтому пик наблюдается в период их активности: с ранней весны до поздней осени.
- Болеют собаки любого возраста, но ГН чаще развивается у пожилых собак.
- У лабрадоров ретриверов и золотистых ретриверов чаще развивается БПГН, ассоциированный с бреллиозом, , также как и другие формы ГН.
- Боррелии вызывают артриты, поэтому хромота в течение последних нескольких месяцев наблюдается примерно у 25% больных собак.
- Острое заболевание характеризуется внезапным началом рвоты, анорексией и полиурией, связанными с азотемией, которая быстро прогрессирует. Как правило, ранее у этих собак не отмечалась полиурии и полидипсия.
- В течение 6 – 8 недель от начала заболевания, характеризующегося внезапным началом и системными нарушениями, наблюдается потеря веса..
- На фоне васкулита и гипопропротеинемии могут развиваться периферические отеки. Они могут диагностироваться при поступлении животного в клинику или появляться на фоне инфузионной терапии.

Боррелиозный БПГН. Диагностика.

- У больных собак наблюдается тяжелая азотемия и гиперфосфатемия из-за первичного заболевания почек.
- Гиперкалиемия, гиперглобулинемия и гипербилирубинемия могут наблюдаться в некоторых случаях.
- Гипоальбуминемия и гиперхолестеринемия связаны с ГН
- У некоторых собак могут быть выявлены признаки гиперкоагуляции и тромбоэмболической болезни
- Анализ мочи:
 - протеинурия от умеренной до тяжёлой
 - может быть гематурия, глюкозурия, и цилиндрурия
 - соотношение белок / креатинин в моче повышено
 - посев мочи отрицательный
- Биопсия почек выявляет характерные поражения БПГН
- Системная гипертензия присутствует в большинстве случаев.

Прогрессирующий ГЛН, индуцированный боррелиозом.

Лечение

- Нет данных об эффективном лечении.
- Возможно применение а/б: цефтриаксон 20 мг/кг 2 р/д + лечение ОПН
- Азотемия и гипоальбуминемия прогрессивно ухудшаются, несмотря на лечение.

Прогноз

- Больные животные обычно умирают или подвергаются эвтаназии в течение 1 недели после лечения.
- Некоторые больные собаки выживают до 3 недель.

Тепловой удар.

- Неспособность вывести тепло, повышенное теплообразование или и то, и другое создают условия для гипертермии.
- Клинически тепловой удар может быть вызван физической нагрузкой или воздействием горячей температуры окружающей среды
 - относительно короткие периоды физической нагрузки при умеренно высокой температуре воздуха могут вызывают тепловой удар у некоторых собак.
 - недостаточная акклиматизация и способность выводить/отражать тепло может стать причиной теплового удара у собак
- Множественные повреждения и полиорганная недостаточность развиваются в ответ на тепловое воздействие.
- Пораженные органы и системы включают: костный мозг, печень, желудочно-кишечный тракт, головной мозг, систему свертывания крови, сердце, мышцы, и почки. Повреждение органов пропорционально пиковой температуре и времени негативного воздействия..
- У собак длительная гипертермия тела выше 41°C вызывает серьезное повреждение органов, подъём температуры тела 44 ° C вызывает смерть.
- В закрытой машине температура без кондиционера температура может легко достигать или превышать 56 ° C в жаркие летние дни.

Ни в коем случае нельзя оставлять животных в автомобиле в жаркие дни.

Тепловой удар.

- Помещения с плохой вентиляцией и высокой влажностью также могут способствовать развитию теплового удара.
- Собаки, содержащиеся на улице в жаркие и влажные дни без доступа к тени или воде, попадают в группу риска.
- Примерно у 33% собак с тепловым ударом развивается РОПН, несмотря на агрессивное лечение, начатое в течение 2-х часов с момента перегрева

Серьезное повреждение органа происходит, когда внутренняя температура тела превышает 41 °C и сохраняется некоторое время

Тепловой удар. Патофизиология.

- Чаще встречается у собак, чем у кошек; кошки подвергаются такому же риску, как и собаки, когда их оставляют без присмотра в закрытом автомобиле.
- Чаще всего встречается в жаркие дни с высокой влажностью.
- Бельгийский малинуа может быть особенно подвержен тепловому удару.
- Золотистые ретриверы, лабрадор-ретриверы и брахицефальные породы (особенно английские бульдоги) также находятся в группе риска. Собаки мелких пород могут иметь пониженный риск.
- Ожирение, длинная шерсть, паралич гортани, СС и неврологические заболевания могут ухудшать терморегуляцию и повышать риск развития теплового удара.

Тепловой удар. Патофизиология.

- Травма при перегревании возникает в результате прямой термической цитотоксичности, а также сложного каскада ответов на эндотоксины, воспалительные цитокины и хемокины, активацию эндотелиальных клеток и измененную коагуляцию с тромбозом микрососудов.
- Воздействие тепла вызывает расширение сосудов. Снижение сердечного выброса и плохая перфузия тканей (в том числе почек) возникают из-за значительного сокращения объёма циркулирующей жидкости, а также снижения сократительной функции миокарда и желудочковой экстрасистолы. Потеря жидкости происходит из-за гипервентиляции, рвоты и диареи.
- Плохая почечная перфузия приводит к ишемии и РОПН. Попытки организма исправить системную вазодилатацию могут привести к сужению внутрипочечных сосудов и миоглобинурии.
- Некроз канальцев может возникать как прямой цитотоксический эффект теплового поражения.

Тепловой удар. Клинические признаки.

- Одышка.
- Гиперсаливация (увеличивает потери от испарения).
- Сильная жажда.
- Рвота.
- Коллапс с невозможностью подняться.
- Неврологические признаки:
 - психическая дезориентация (тупость)
 - замешательство
 - ступор
 - кома
 - судороги (редко)
- Слизистые оболочки могут быть темными или ярко-красными из-за системного расширения сосудов.
- Иногда красная или коричневая моча из-за миоглобинурии как следствие рабдомиолиза.
- Гипертермия. Пациент может быть нормотермным или даже гипотермическим во время клинического обследования, если владельцы предприняли попытки охладить животное и у него было достаточно времени между тепловым ударом и осмотром.

Приблизительно у 33% собак с тепловым ударом развивается острая почечная недостаточность.

Тепловой удар. Диагностика.

- Воздействие высокой температуры в анамнезе и сопутствующие острые клинические признаки
- Физическая нагрузка перед появлением симптомов (**даже незначительная физическая нагрузка может вызвать тепловой удар у в жаркие влажные дни!**).
- Ректальная температура прямой кишки $> 41^{\circ}\text{C}$, но может возникнуть переохлаждение ($< 35^{\circ}\text{C}$), особенно если были предприняты попытки охладить животное.
- Повышенное количество ядерных эритроцитов в мазке крови выявляется более чем в 50% случаев, связаны с их преждевременным выходом из поврежденного костного мозга.
- Легкое, умеренное или сильное повышение активности КФК в сыворотке у всех пораженных собак, связанное с повреждением мышц.
- Повышенная активность ферментов печени (АСТ, АЛТ, ЩФ) у большинства пораженных животных.
- Гипербилирубинемия у некоторых пациентов.
- Тромбоцитопения встречается более чем у 80% больных собак, вероятно, в результате повреждения эндотелиальных клеток.
- Первоначально концентрация креатинина в сыворотке может быть слегка повышена из-за высвобождения креатинина из поврежденных мышц или от обезвоживания и преренальной азотемии (примерно у 50% животных). С развитием РОПН концентрация креатинина значительно увеличивается.

Тепловой удар. Диагностика.

- Гипогликемия (концентрация глюкозы в крови <50 мг / дл) наблюдается примерно у 40% больных собак.
- Анализ мочи может показать положительную реакцию на скрытую кровь, которая действительно может реагировать на наличие миоглобина, высвобождаемого из поврежденных мышц. Наличие почечных трубчатых цилиндров может наблюдаться из-за повреждения канальцев. Гиалиновые цилиндры появляются в ответ на гипертермию, которая увеличивает перемещение белков плазмы через мембрану клубочков.

Тепловой удар. Лечение.

- В/в инфузия для восполнения и поддержки ОЦК, а также поддержки внутриорганной перфузии
- Пациентов с сохраняющейся гипертермией охлаждают с помощью холодной воды/ванн, вентилятора. Обдув мокрой шерсти увеличивает потери тепла от испарения и может эффективно и безопасно охлаждать пациентов.
- Ванны с ледяной водой могут вызвать сужение сосудов кожи и дрожь, что снизить способность животного терять тепло.
- Принудительное охлаждение прекращают когда температура упадёт до $<39^{\circ}\text{C}$, в противном случае может развиваться переохлаждение.
- Ввести в/в болюсно лидокаина для контроля желудочковых аритмий, затем продолжить инфузию лидокаина (с помощью инфузомата для обеспечения постоянной скорости!) по мере необходимости. Лидокаин также может нейтрализовать свободные радикалы.
- Контролируйте диурез в течение первых 48 часов после начала лечения.
- Обеспечить симптоматическое лечение при развитии нарушений функции тех или иных органов или полиорганной недостаточности.

Тепловой удар. Прогноз.

- В целом ожидается выживаемость от 50% до 65%.
 - выживаемость снижается примерно до 20% у животных с РОПН
- Желудочковая экстрасистолия и гипогликемия ухудшают прогноз.
- Другие предикторы плохой выживаемости включают гипохолестеринемию, гипоальбуминемию, гипопротеинемию, гипербилирубинемию и повышение концентрации креатинина в сыворотке.
- У выживших часто наблюдается легкое или умеренное повышение концентрации креатинина в сыворотке. Более резкое повышение концентрации креатинина в сыворотке крови через 24 часа после первоначального лечения часто обнаруживаются у неживущих в последствии пациентов.
- Олигурия или анурия после адекватного восполнения объема жидкости также являются отрицательным предиктором выживаемости.
- Пациенты, получившие лечение в течение 90 минут после теплового воздействия, имеют больше шансов выжить, чем пациенты, лечение которых начато позже.
- Смерть часто наступает в первые 24 часа госпитализации. Пациенты, пережившие рубеж 48 часов имеют больше шансов выжить.
- Дополнительные факторы, которые коррелируют со смертностью, включают кому, гипотермию, гипогликемию, пролонгированное АЧТВ и РТ, судороги и ожирение.

Пищевые отравления (меламином / циануровой кислотой), вызывающие развитие ПН (МЦКПН)

- Меламин – химикат, богатый азотом, который добавляется в продукты для увеличения содержания белка. Обычно этот химикат используется в производстве пластмассы, клеев, лаков и т.д. в 2004 и 2007 гг отмечались вспышки отравлений животных кормами, содержащими этот токсин, а в В 2008 г. в Китае токсин был выявлен в детской смеси, что привело к гибели детей.
- Циануровая кислота также богата азотом и является химическим стабилизатором.
- Меламин и циануровая кислота добавляются для повышения содержания белка в корме. Сочетание этих двух химикатов оказывает сильное токсическое действие и развитие ПН.

МЦКПН. Патфизиология.

- Меламин сам по себе не вызывает почечную недостаточность, но в сочетании с циануровой кислотой, образует нерастворимые кристаллы, которые закупоривают и повреждают почечные каналцы.
- Кристаллы присутствуют в дистальных канальцах и собирательных трубках. Кристаллы поляризуемые, имеют свечение от зеленого до слегка базофильного, с расходящимися лучами .
- Нарушения характеризуются некрозом дистальных канальцев почек, у некоторых пациентов - интерстициальным фиброзом и лимфоплазматическим воспалением, что указывает на более хроническую стадию.
 - воспаление канальцев, содержащих кристаллы, более выражено на хронических стадиях.
 - крупные кристаллы в кортикальном веществе чаще встречаются в хронических случаях, иногда могут сопровождаться разрывами канальцев.

МЦКПН. Клинические признаки.

- Часто наблюдаются острая анорексия, рвота, летаргия, полиурия и полидипсия.
- Язвы в полости рта, минерализация слизистой оболочки желудка и минерализация гладкой легочной артерии, у некоторых пациентов наблюдалась минерализация альвеолярные стенки.
- У некоторых животных может развиваться хроническое течение через месяц и более после употребления отравленного корма.
- Кошки, по-видимому, более чувствительны к развитию МЦКПН, хотя это может быть связано с тем, что кошки чаще получают консервы (а именно в них были добавлены эти химикаты).

МЦКПН. Диагностика, лечение и прогноз.

Диагностика

- Азотемия и гиперфосфатемия
- Активность печеночных ферментов в сыворотке крови обычно не увеличиваются.
- Поляризуемые кристаллы могут быть обнаружены в моче. Эти кристаллы похожи на кристаллы оксалата, наблюдаемые при отравлении этиленгликолем (ЭГ), но имеют более коричневый цвет и характерные лучи.
- Диетический анамнез употребления пораженных продуктов вместе с клиническими признаками острой почечной недостаточности даёт основание заподозрить данное отравление

Лечение

- Необходимо агрессивное лечение острой почечной недостаточности.
- Поддерживающая/симптоматическая терапия

Прогноз

- Многие больные животные умирают или подвергаются эвтаназии из-за тяжелой почечной недостаточности.
- Если пораженное животное переживает острый период, то дальнейшая терапия необходима для контроля ХПН.

Дифференциация азотемии

	преренальная	острая почечная	хроничес.почечная	постренал. обструк.	урабдомен
мочевина сыворотки	↑	↑	↑	↑	↑
Креатинин сыворотки	↑	↑	↑	↑	↑
Плотность мочи	Выше 1,030	Выше 1,030	Выше 1,030	различна	различна
Осадок мочи	-	+, - цилиндры	-	+	+
Протеин мочи		+, -	+, -		
Размер почек	норм	норм или увеличен	норм или уменьшен	норм или увеличен	норм
Гематокрит	норм	норм	норм или уменьшен	норм	норм
BUN/Crпосле инф.тер.	быстрое сниж.	медленное сниж.	медленное сниж	медленное сниж	медленное сниж
ПУ/ПД	-	-	+	- (острое)	-
Олигоурия	+	+, -	-, терминал +	различна	различна
гипотермия	-	+ при нефрозе	-	-	-
Почечная боль	-	+, -	-	+, -	+, -
Кальций сыворотки	Норм	Сниж или норм	Различен	Сниж или норм	Сниж или норм
Фосфор сыворотки	Норм или повыш	Повыш	Повыш	Повыш	Повыш
Калий сыворотки	норм	Повыш или норм	различ	Повыш или норм	Повыш или норм
Метаб. ацидоз	-	выражен	умеренный	Незначит. или -	Незначит. или -
Системное давление	Норм или сниж	Норм или повыш	Норм или повыш	Норм или повыш	Норм или сниж

Эпизоды ишемии, воздействие нефротоксинов, травмы, результаты УЗИ и РН дают важную информацию для определения вида азотемии