

Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением (мультицентровое рандомизированное клиническое исследование)

С. В. Масолитин¹, Д. Н. Проценко^{2,3*}, И. Н. Тюрин², М. А. Магомедов^{1,3}, Т. Г. Ким¹, Л. А. Гришина¹, А. О. Быков^{2,3}, Е. Б. Гельфанд³, О. В. Игнатенко^{3,4}

¹ Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8

² Московский многопрофильный клинический центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 108814, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁴ Городская клиническая больница им. С.С. Юдина Департамента здравоохранения г. Москвы, Россия, 115446, г. Москва, Коломенский проезд, д. 4

Для цитирования: С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, Л. А. Гришина, А. О. Быков, Е. Б. Гельфанд, О. В. Игнатенко. Применение ранней селективной гемосорбции на основе сверхсшитого стирол-дивинилбензольного сополимера у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненного острым почечным повреждением (мультицентровое рандомизированное клиническое исследование). *Общая реаниматология*. 2022; 18 (6): 22–29. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-6-22-29> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Денис Николаевич Проценко, drprotsenko@me.com

Резюме

Рабдомиолиз (РМ) — это клиничко-лабораторный синдром, в основе которого лежит деструкция миоцитов и высвобождение внутриклеточного детрита в системный кровоток. Более чем в 55% случаев РМ осложняется острым почечным повреждением (ОПП), что обуславливает необходимость проведения различных методов экстракорпоральной детоксикации, выбор которых является в настоящее время дискуссионным вопросом.

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов с РМ токсического генеза, осложненного ОПП, путем применения метода ранней селективной гемосорбции (СГ).

Материалы и методы. Обследовали 36 пациентов, которых разделили на две группы. В группу 1 включили 24 пациента, которым применяли стандартную терапию и гемодиализацию (ГДФ) по жизненным показаниям. Во 2-ю группу — 12 пациентов, которым выполнили раннюю СГ с целью предупреждения прогрессирования ОПП. Выполнили сравнительный анализ клиничко-лабораторных показателей и результатов лечения между группами.

Результаты. Применение СГ позволило снизить концентрацию миоглобина к 5-м суткам терапии с 384,1 до 112,4 мкг/л (70,7%), по сравнению с консервативной терапией — с 335,15 до 219,1 мкг/л (34,6%). К 7-м суткам терапии его концентрация равнялась 18,8 (95,1%) и 142,4 (57,5%), соответственно ($p=0,012$). Концентрация цистатина-С в группе 2 снизилась к 5-м суткам с 17,3 до 3,2 мг/л (81,5%), а в группе 1 — с 14,9 до 11,7 мг/л (21,5%). К 7-м суткам отметили его снижение до 2,5 (85,6%) и 14,1 (5,3%) мг/л, соответственно ($p=0,001$). Продолжительность лечения в ОРИТ в группе 2 составила 7 (6; 9) суток, а в группе с консервативной терапией — 12 (7; 13) суток ($p=0,04$). Продолжительность лечения в стационаре — 12 (10; 16) и 22 (14,5; 24,5) суток, соответственно ($p=0,028$).

Заключение. Включение метода ранней СГ в комплексную интенсивную терапию позволило снизить концентрацию маркеров эндогенной интоксикации, выраженность ОПП, улучшить фильтрационную способность почек, уменьшить сроки пребывания в ОРИТ и стационаре.

Ключевые слова: рабдомиолиз, гемосорбция; миоглобин; цистатин-С; гемодиализация; острое почечное повреждение

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The Early Use of Selective Hemoadsorption Based on a Hyper-Crosslinked Styrene-Divinylbenzene Copolymer in Patients with Toxic Rhabdomyolysis Complicated by Acute Kidney Injury (Multicenter Randomized Clinical Trial)

Sergey V. Masolitin¹, Denis N. Protsenko^{2,3*}, Denis N. Tyurin², Marat A. Magomedov^{1,3}, Timur G. Kim¹, Lyudmila A. Grishina¹, Andrey O. Bykov¹, Elizaveta B. Gelfand¹, Olga V. Ignatenko^{3,4}

¹ N. I. Pirogov City Clinical Hospital № 1, Moscow Department of Health,
8 Leninsky Ave., 119049 Moscow, Russia

² Moscow Multispecialized Clinical Center «Kommunarka», Moscow City Health Department,
8 Sosensky Stan Str. Kommunarka settlement, 108814 Russia

³ N. I. Pirogov Russian National Medical Research University, Ministry of Health of Russia,
1 Ostrovityanov Str., 117997 Moscow, Russia

⁴ Yudin City Clinical Hospital, Moscow City Health Department,
4 Kolomensky Proezd, 115446 Moscow, Russia

Summary

Rhabdomyolysis (RM) is a clinical and laboratory syndrome with the underlying destruction of myocytes and the release of intracellular debris into the systemic circulation. In more than 55% of cases, RM is complicated by acute kidney injury (AKI), which necessitates various methods of extracorporeal detoxification and currently is a controversial issue.

Aim: to improve the results of treatment of patients with RM of toxic origin complicated by AKI by using early selective hemoadsorption (SH).

Material and methods. The study included 36 patients divided into 2 groups. Group 1 included 24 patients who received standard therapy and hemodiafiltration (HDF) as a life-saving intervention. Group 2 comprised 12 patients who underwent early SH to prevent the progression of AKI. We performed a comparative analysis of clinical and laboratory parameters and treatment outcomes in the groups.

Results. The use of SH was associated with reduced level of myoglobin on day 5 of therapy from 384.1 to 112.4 µg/l (70.7%) vs 335.15 to 219.1 µg/l (34.6%) reduction in the conservative therapy group. By day 7, this parameter was 18.8 (95.1%) and 142.4 (57.5%), respectively ($P=0.012$). The level of cystatin-C decreased on day 5 from 17.3 to 3.2 mg/l (81.5%) in group 2 and from 14.9 to 11.7 mg/l (21.5%) in group 1. By day 7, this parameter decreased to 2.5 (85.6%) and 14.1 (5.3%) mg/l, respectively ($P=0.001$). The length of ICU stay in group 2 was 7 (6; 9) days, while in the conservative therapy group it was 12 (7; 13) days ($P=0.04$). The hospital stay was 12 (10; 16) and 22 (14,5; 24,5) days, respectively ($P=0.028$).

Conclusion. The early use of SH in the intensive therapy helped decrease the levels of markers of endogenous intoxication, AKI severity, improve the filtration capacity of the kidneys, and reduced the length of stay in the ICU and hospital.

Keywords: *rhabdomyolysis; hemoperfusion; myoglobin; cystatin-C; hemodiafiltration; acute kidney injury*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Рабдомиолиз (РМ) — это клинико-лабораторный синдром, в основе которого лежит повреждение поперечнополосатых мышц (миоцитов) различной этиологии с освобождением внутриклеточного содержимого в системный кровоток [1, 2].

В результате повреждения и дегградации миоцитов в кровоток поступает огромное количество внутриклеточных субстанций: миоглобин, КФК (креатинфосфокиназа), лизосомальные и митохондриальные ферменты, гистамин, серотонин, компоненты клеточной стенки, олиго-, полипептиды и др. Результатом этого процесса является системный токсикоз с развитием синдрома полиорганной недостаточности [3]. Наиболее частым и распространенным осложнением при РМ является синдром острого почечного повреждения (ОПП), что сопряжено с неблагоприятным клиническим течением и исходом заболевания в целом [4, 5]. Основополагающая роль в развитии и прогрессировании ОПП отводится миоглобину [6, 7].

В настоящее время основная концепция применения экстракорпоральной детоксикации направлена на удаление из системного кровотока миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации [8, 9]. Использование различных

методик и режимов ЗПТ сопровождается различной эффективностью в отношении снижения содержания миоглобина в крови [4, 10–13]. Однако стоит отметить, что раннее включение различных методов ЭКД с целью предупреждения развития и прогрессирования ОПП в настоящее время не имеет доказательной базы и не может быть рекомендовано к широкому применению [5, 6, 14].

Потенциально эффективным методом ЗПТ при лечении ОПП является использование новых устройств для селективной гемосорбции, поскольку они способны удалять из системного кровотока определенный спектр веществ эндогенной интоксикации, в число которых, исходя из молекулярной массы, входит миоглобин. Однако применение данных сорбционных систем носит единичный характер и описано в немногочисленных работах [15–18].

Разработка и применение новых сорбционных систем, способных селективно удалять из системного кровотока определенный спектр веществ, побуждает к дальнейшему изучению их возможного эффективного изолированного или комбинированного применения при лечении РМ, осложненного ОПП [19–21].

Цель исследования — улучшение результатов лечения пациентов с РМ токсического

генеза, осложненного ОПП, путем применения метода ранней селективной гемосорбции (СГ).

Материал и методы

В проспективное мультицентровое рандомизированное исследование включили 36 пациентов в возрасте от 20 до 41 года, лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ №1 им. Н. И. Пирогова и ГКБ им. С. С. Юдина с 2017 по 2020 гг. с диагнозом «Рабдомиолиз токсического генеза, осложненный ОПП». Рандомизацию пациентов проводили методом «конвертов». Исследование провели в соответствии с Хельсинкской декларацией после получения разрешения локального этического комитета Городской клинической больницы им. Н. И. Пирогова №1 от 13.01.2017 г. Критериями включения пациентов в исследование являлись: анамнестические, клинические и/или химико-токсикологические данные, свидетельствующие о наличии у пациента острого отравления; развитие рабдомиолиза (содержание КФК (креатинфосфокиназы) выше 1000 ЕД/л); наличие клинических и лабораторных признаков ОПП. Критерии исключения из исследования: возраст менее 18 лет, беременность, хронические заболевания мышц (мышечные дистрофии, воспалительные миопатии и др.), травмы любой локализации и оперативное лечение; абсолютные противопоказания к применению методов ЭКД (продолжающееся кровотечение, агональное состояние).

У всех пациентов с РМ, включенных в исследование, имелись клинические и лабораторные признаки развития ОПП, выраженность которого не снижалась на фоне проведения базового комплекса стандартной интенсивной терапии в течение 12–24 часов от момента поступления в ОРИТ. Стандартная интенсивная терапия, проводимая всем пациентам при поступлении в стационар, включала: инфузионную терапию, направленную на коррекцию нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ); стимуляцию диуреза; предупреждение тромбозомболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта; нутриционную поддержку, а также, в случае наличия показаний, респираторную и инотропную/вазопрессорную поддержку.

На момент включения в исследование клинические группы были полностью сопоставимы и статистически значимо не отличались между собой ($p > 0,05$ для всех параметров, табл. 1).

Всем пациентам в ходе проведения интенсивной терапии выполняли стандартный мониторинг гемодинамических показателей (артериальное давление, частота сердечных сокращений, частота дыхания) и клинико-лабораторных показателей (клинический анализ крови с морфологией лейкоцитов, биохимический анализ, коагулограмма, общий анализ мочи, анализ кислотно-основного состояния). При прове-

дении статистического анализа учитывали худший из зарегистрированных в течение суток параметров. В качестве оценки эндогенной интоксикации и выраженности РМ оценивали содержание КФК и миоглобина плазмы. Выраженность органной дисфункции ежедневно оценивали по шкале SOFA, а риск неблагоприятного исхода — по шкале APACHE II. Диагностику ОПП у всех пациентов осуществляли с учетом рекомендаций KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) на момент поступления и далее ежедневно. С целью оценки маркеров ОПП определяли концентрацию цистатина-С плазмы крови, а с целью оценки динамики почечной функции оценивали темп диуреза и рассчитывали СКФ по клиренсу эндогенного креатинина крови и мочи (Проба Реберга–Тареева). В ходе статистического анализа учитывали наихудший показатель за сутки.

В ходе исследования пациентов рандомизировали на две клинические группы. В состав 1 группы включили 24 пациента, лечение которых с применением мероприятий стандартной интенсивной терапии в течение первых 24 часов нахождения в ОРИТ не привело к снижению выраженности ОПП. В ходе лечения пациентов 1 группы придерживались стандартных показаний к началу ЗПТ, заключавшихся в развитии выраженных нарушений функций почек, представляющих непосредственную угрозу жизни, несмотря на базовый комплекс интенсивной терапии, проводимый в полном объеме. Такими показаниями являлись: выраженная уремия с повышением концентрации мочевины в крови более 40 ммоль/л; анурия или олигурия, рефрактерная к применению диуретиков; повышение концентрации калия в крови более 6,5 ммоль/л; тяжелый метаболический ацидоз с pH менее 7,15, рефрактерный к проведению инфузионной терапии. Представленные выше показания к неотложному началу ЗПТ выявили в процессе лечения у 21 пациента из состава 1 группы, что составило 87,5% случаев. Замещение функции почек проводили в режиме ГДФ (гемодиализа).

Во 2-ю группу включили 12 пациентов с РМ токсического генеза, осложненным ОПП, проведение базовой интенсивной терапии которым в течение первых суток после поступления в ОРИТ не сопровождалось снижением выраженности ОПП. В связи с отсутствием положительной динамики от проводимой базовой интенсивной терапии в течение 12–24 часов от момента поступления в ОРИТ пациентам этой группы с целью активной детоксикации и нефропротекции на ранних стадиях ОПП (1 или 2 стадия по KDIGO) в составе интенсивной терапии применяли селективную гемосорбцию (СГ). При развитии выраженной почечной недостаточности, непосредственно угрожающей жизни пациента, начинали ЗПТ в режиме ГДФ. В данной группе пациентов показания к неотложному началу ЗПТ выявили в процессе лечения у 9 пациентов, что составило 75% случаев.

ГДФ проводили в режиме постдиализа с помощью гемопроцессора 5008S (Fresenius Medical Care,

Таблица 1. Исходные значения клинических и основных лабораторных показателей, *Me (Q1; Q3)*.

Показатель	Значения показателей в группах		p
	1, n=24	2, n=12	
Клинические показатели			
Мужчин, n	17	9	1,0
Женщин, n	7	3	
Возраст, лет	34 (27; 36)	35 (20; 41)	0,74
Масса тела, кг	86 (73; 98)	92 (84; 103)	0,83
SOFA, баллы	5 (5; 7)	6 (5; 8)	0,92
APACHE II, баллы	17 (17; 20)	18 (15; 21)	0,58
KDIGO, стадия	0–I	0–I	1,0
САД, мм рт. ст.	68 (52; 74)	62 (50,1; 70,2)	0,38
ЧСС, мин ⁻¹	107 (102; 114)	111 (99; 121)	0,81
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	84 (50,5; 87)	75 (55; 80)	0,28
PaO ₂ /FiO ₂ , мм рт. ст.	291 (282; 308)	287 (270; 312)	0,41
ЦВД, см водн. ст	0 (0; 1)	1 (0; 1)	0,56
Диурез почасовой, мл	43 (37; 61)	40 (32; 54)	0,29
Лабораторные показатели			
Эритроциты, ×10 ¹² /л	4,64 (4,46; 5,28)	5,13 (4,7; 5,88)	0,17
Гемоглобин, г/л	162 (159; 165)	163 (153; 177)	0,78
Гематокрит, %	42,9 (40,3; 46,7)	51,3 (48,9; 55,9)	0,26
Тромбоциты, ×10 ⁹ /л	221 (196; 243)	210 (196; 232)	0,83
Лейкоциты, ×10 ⁹ /л	9,2 (6,8; 11,7)	11,1 (7,2; 13,7)	0,38
pH	7,1 (7,08; 7,3)	7,12 (6,9; 7,2)	0,31
BE, ммоль/л	-4,2 (-5,5; -3,15)	-5,3 (-6,3; -3,6)	0,26
Калий, ммоль/л	3,8 (3,4; 4,2)	3,7 (3,2; 4,6)	0,42
Натрий, ммоль/л	138 (132; 144)	133 (129; 142)	0,67
Кальций, ммоль/л	0,58 (0,44; 0,82)	0,6 (0,51; 0,77)	0,29
Хлор, ммоль/л	106 (95,1; 109)	104 (92,3; 107,7)	0,81
Лактат, ммоль/л	6,2 (4,6; 8,1)	5,9 (5,1; 7,3)	0,32
Общий белок, г/л	69 (61,1; 73,8)	67,7 (61,2; 78,3)	0,41
Альбумин, г/л	33,2 (30,3; 35,5)	34,1 (31,2; 41,4)	0,54
Мочевина, ммоль/л	11,1 (7,45; 14,25)	12,5 (10,6; 13,7)	0,83
Креатинин, мкмоль/л	148,2 (124,5; 181,8)	182,6 (135,6; 197,5)	0,21
АлАТ, ЕД/л	64 (47,5; 107,5)	106 (68,4; 487,6)	0,31
АсАт, ЕД/л	160,1 (133,1; 213,1)	202,1 (180,2; 281,2)	0,44
Общий билирубин, мкмоль/л	11,9 (8,2; 15,4)	15,1 (8,3; 20,6)	0,72
Щелочная фосфатаза, ммоль/л	98 (72; 123)	128 (98,1; 145)	0,51
ЛДГ, МЕ/л	245,1 (130,3; 348,15)	315,5 (101,5; 693,85)	0,92
КФК, ЕД/л	10745 (6726,3; 14192)	9288 (8124; 17282)	0,76
Мочевина, ммоль/л	11,2 (7,45; 14,25)	12,6 (10,6; 13,7)	0,83
Креатинин, мкмоль/л	148,2 (124,5; 181,8)	182 (135; 197,5)	0,21
СРБ, мг/л	89 (45,7; 99,5)	74 (50,8; 88,3)	0,69
РСТ, нг/мл	4,1 (2,61; 6,2)	3,86 (3,47; 5,3)	0,61
Миоглобин, мкг/л	335,15 (266; 413,7)	384,1 (296,5; 428,8)	0,74
Цистатин-С, мг/л	14,9 (12,5; 18,5)	17,3 (14; 18,95)	0,86
АЧТВ, сек	26,6 (23; 27,5)	25,5 (23,9; 25,6)	0,14
МНО	1,08 (1,02; 1,13)	1,06 (0,9; 1,1)	0,49
Фибриноген, г/л	4,4 (3,4; 4,9)	4,3 (3,7; 5,3)	0,95

Примечание. Статистические различия между группами (*p*-значение) оценивали с помощью *U*-теста Манна–Уитни, для количественных (бинарных) данных точного теста Фишера. САД — среднее артериальное давление; ЧСС — частота сердечных сокращений; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; ЦВД — центральное венозное давление; PaO₂/FiO₂ — отношение напряжения кислорода в артериальной крови к фракции кислорода во вдыхаемом газе (син. — индекс оксигенации, индекс гипоксемии, индекс Горовица); АлАТ — аланинаминотрансфераза; АсАт — аспаратаминотрансфераза; ЛДГ — лактатдегидрогеназа; КФК — креатинфосфокиназа; СРБ — С-реактивный белок; РСТ — прокальцитонин; АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время; МНО — международное нормализованное отношение.

ФРГ). В качестве массообменного устройства использовали высокопроницаемые гемофильтры FX800HDF или FX1000HDF (B Braun Avitum AG, ФРГ). Во время проведения гемодиализа применяли следующие параметры: скорость кровотока 250–300 мл/мин, поток диализата 500–600 мл/мин, скорость ультрафильтрации в час определяли выраженностью гипергидратации, и она составляла от 100 до 1000 мл/ч. Операцию ЗПТ проводили в течение 4–6 часов ежедневно или через день до восстановления функции почек.

СГ проводили посредством аппарата Multifiltrate (Fresenius Medical Care, ФРГ) в режиме гемоперфузии с помощью сорбционной системы «Эфферон ЦТ» (Россия) с использованием стандартного картриджа «multiFiltrateCassette» (Fresenius Medical Care, ФРГ). СГ осуществляли со скоростью кровотока 100–150 мл/мин. Продолжительность операции составляла от 6 до 8 часов. Антикоагуляцию выполняли непрерывной инфузией нефракционированного гепарина из расчета 500–1000 ЕД/час под контролем

Таблица 2. Динамика исследуемых показателей с 1-х по 7-е сутки лечения, *Me (Q1; Q3)*.

Группа	Показатели по суткам лечения			
	1-е	3-и	5-е	7-е
Миоглобин, мкг/л				
1, n=24	335,15 (266; 413,7)	318,25 (215,2; 355,8)	219,1 (168,4; 268,7)	142,4 (129,3; 158,4)
2, n=12	384,1 (296,5; 428,8)	236,1 (187,3; 253,3)	112,4 (94,9; 122,45)	18,8 (15,4; 19,4)
p		0,28	0,003	0,012
КФК, Ед/л				
1, n=24	10745 (6726; 14192)	2549 (2036; 5606)	1356 (1104; 3355)	789 (619; 1119)
2, n=12	9288 (8002; 17282)	1424 (1241; 2941)	520 (256; 702)	101 (99; 146)
p		0,24	0,02	0,002
Цистатин-С, мг/л				
1, n=24	14,9 (12,5; 18,5)	16,2 (13,2; 18,6)	11,7 (11,2; 15,4)	14,1 (9,5; 16,4)
2, n=12	17,3 (14; 18,9)	12,9 (11,1; 16,3)	3,2 (2,2; 5,3)	2,5 (2,2; 5,6)
p		0,32	0,003	0,001

Примечание. Статистические различия между группами оценивали с помощью U-теста Манна–Уитни.

коагулограммы. Для проведения ЭКД устанавливали двухпросветный перфузионный катетер в одну из центральных вен.

Методы статистики. Результаты, полученные при проведении исследования, представили как медиану, 25-й и 75-й процентиля. С целью изучения нормальности распределения данных применяли метод Колмогорова–Смирнова. В ходе проверки статистических гипотез использовали непараметрические критерии Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса. Сопоставление групп по качественным признакам проводили с применением точного критерия Фишера. Для выявления статистической значимости различий в уровнях показателя при наблюдении в динамике пользовались критерием Уилкоксона. Критический уровень значимости в исследовании установили равным 0,05. Поправку на множественность не проводили. Результаты обработали статистически с использованием программы Microsoft Excel с надстройкой Real Statistics 2021 (by Charles Zaiontz).

Результаты

Динамика выраженности маркеров эндогенной интоксикации и острого почечного повреждения.

С целью определения детоксикационной способности различных методов экстракорпоральной детоксикации выполнили оценку концентрации миоглобина как основного патогенетического маркера острого почечного повреждения (табл. 2).

Отметили значимую положительную внутригрупповую динамику. Концентрация миоглобина к 3-м суткам применения ГДФ по жизненным показаниям снизилась на 5,04% от исходных цифр ($p=0,012$), в отличие от группы 2 (селективная гемосорбция), где наблюдали снижение на 38,5% от исходных значений ($p=0,021$). К 5-м суткам интенсивной терапии в

группе 1 снижение составило 34,6% ($p=0,002$), а во второй группе — 70,7 ($p=0,016$). К 7-м суткам — 57,5% (0,002) и 95,1% ($p=0,036$) соответственно. Значимые межгрупповые различия наблюдали к 5-м суткам терапии ($p=0,003$) и 7-м суткам ($p=0,012$). То есть, на фоне проведения разных методов экстракорпоральной детоксикации, отмечали различное снижение концентрации миоглобина, однако значимо большее снижение наблюдали при применении СГ.

В табл. 2 представили динамику концентрации КФК с 1-х по 7-е сутки проведения комплексной интенсивной терапии. Наблюдали статистически значимое снижение концентрации КФК в обеих клинических группах с 1-х по 7-е сутки интенсивной терапии ($p=0,001$). В 1-й группе этот показатель снизился к 3-м суткам на 76,3%, к 5-м суткам — на 87,4%, к 7-м суткам — на 92,6%. Во 2-й группе аналогичные изменения составили 84,7; 94,4 и 98,9%, соответственно. Стоит отметить, что в группе 2 динамика снижения концентрации КФК была более выраженной, чем в группе 1, с появлением межгрупповых различий к 3-м и 7-м суткам

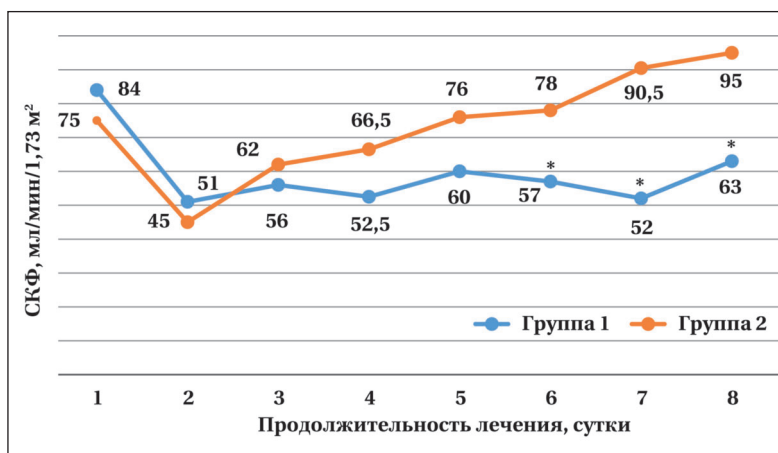


Рис. 1. Динамика расчетного показателя СКФ (Реберга–Тареева) в исследуемых группах с 1-х по 8-е сутки интенсивной терапии.

Примечание. * — статистически значимые различия между группами (U-тест Манна–Уитни, $p<0,05$).

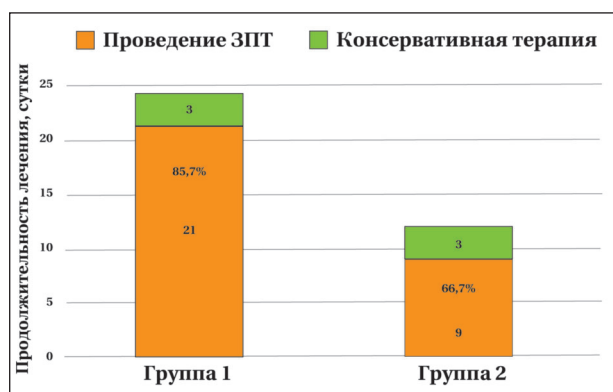


Рис. 2. Частота проведения ЗПТ в исследуемых группах.

интенсивной терапии ($p=0,02$ и $p=0,002$, соответственно, табл. 2).

Одним из важнейших показателей функциональной работы почек является динамика концентрации цистатина-С, повышение уровня которого отмечали при развитии острого почечного повреждения (табл. 2).

В группе 1 (проведение ГДФ по жизненным показаниям) наблюдали незначимые изменения: к 3-м суткам терапии отмечали рост концентрации цистатина-С на 8,7% по отношению к исходному значению, к 5-м суткам снижение составило 21,5%, а к 7-м суткам — 5,4% ($p=0,27$; 0,4; 0,16). В группе 2, где проводили СГ с дальнейшим проведением ГДФ, снижение концентрации цистатина-С на 3-е сутки составило 25,4%, на 5-е — 81,5% и 7-е — 85,6% ($p=0,67$; 0,02; 0,003). Статистически значимое снижение концентрации цистатина-С в этой группе наблюдали с 5-х суток интенсивной терапии. Межгрупповые различия регистрировали на 5-е и 7-е сутки лечения ($p=0,003$; 0,001).

Важным показателем восстановления функциональной способности почек на фоне синдрома острого почечного повреждения является СКФ. На рисунке 1 представили динамику СКФ в исследуемых группах.

Во 2-й группе, начиная с 6-х суток лечения, отмечали значимо больший темп восстановления почечной функции, чем в группе 1 ($p=0,04$; 0,01, 0,03 на 6-й, 7-й, 8-й день, соответственно).

Оценка частоты и длительности ЗПТ.

У пациентов с рабдомиолизом токсического генеза важнейшую роль играет динамика прогрессирования ОПП и частота проведения ЗПТ по жизненным показаниям. На рис. 2 представили частоту проведения ЗПТ по жизненным показаниям в исследуемых группах.

В группе консервативной терапии частота проведения метода ЗПТ по жизненным показаниям составила 85,7% случаев, в отличие от группы 2, где после предварительного проведения гемосорбции частота проведения ЗПТ

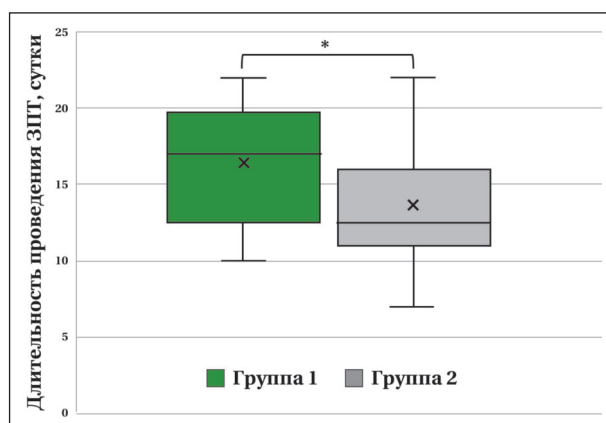


Рис. 3. Продолжительность ЗПТ в исследуемых группах.

Примечание. Данные представлены как Me (Q1; Q3). * — статистически значимые различия между группами (U-тест Манна-Уитни, $p<0,05$).

Таблица 3. Продолжительность лечения пациентов в ОРИТ и стационаре, Me (Q1; Q3).

Группы	Сроки лечения, сутки	
	в ОРИТ	в стационаре
1, n=24	12 (7; 13)	22 (14,5; 24,5)
2, n=12	7 (6; 9)	12 (10; 16)
p	0,041	0,028

Примечание. Статистические различия между группами оценивали с помощью U-теста Манна-Уитни, $p<0,05$.

составила 66,7%. Несмотря очевидные различия частоты использования ЗПТ в группах, они были статистически не значимы ($p=0,38$).

Результаты сравнительного анализа показали, что продолжительность ЗПТ в группе 1 составила 16,4, а в группе 2 — 13,7 суток ($p=0,047$), (рис. 3).

Сравнительный анализ сроков госпитализации и исходов заболевания.

Одними из наиболее значимых критериев эффективности проводимой терапии как в лечебном, так и в социально-экономическом плане, являются сроки пребывания пациентов в ОРИТ и стационаре в целом. В табл. 3 привели эти показатели в исследуемых группах.

Представленные данные демонстрируют, что у больных 2-й группы, получавших гемосорбцию, как сроки лечения в ОРИТ, так и сроки лечения в стационаре были значимо меньше, чем у больных 1-й группы ($p=0,041$ и $p=0,028$, соответственно).

Различий летальности между группами не выявили, что, по всей видимости, можно объяснить малым объемом выборки.

Обсуждение

Проведенное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование у пациентов с рабдомиолизом токсического генеза, осложненным ОПП, продемонстрировало вы-

сокую эффективность метода раннего применения СГ с последующим проведением ГДФ по неотложным показаниям в сравнении с методом изолированной ЗПТ по жизненным показаниям. Рассматривая патогенез рабдомиолиза и ОПП, можно утверждать, что наиболее важное значение в его развитии имеет концентрация миоглобина как основного источника и маркера системного токсикоза [8, 9, 22].

Концентрация миоглобина в группе с применением СГ к 7-м суткам терапии снизилась на 95,1%, в отличие от группы с применением ЗПТ по жизненным показаниям (57,5%) ($p=0,012$). Аналогичные результаты динамики концентрации КФК получили после использования селективной гемосорбции уже с 5-х суток лечения. Высокая эффективность элиминации миоглобина при СГ обусловлена тем, что при молекулярной массе 17 кДа [23] он удаляется из кровотока как конвекционным, так и сорбционным методами детоксикации, в то время как патогномичные для рабдомиолиза молекулы КФК размером от 40 до 80 кДа [24] удаляются с меньшей эффективностью [15, 16]. Элиминация факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока имеет свое отражение как в улучшении клинико-лабораторных показателей, так и в регрессе ОПП, что отмечается многими отечественными и зарубежными авторами [6, 22, 25].

Ускоренное снижение концентрации такого маркера ОПП, как цистатин-С, после СГ является, на наш взгляд, прямым результатом снижения содержания факторов системного токсикоза и их нефротоксичности, что находит свое отражение в работах зарубежных авторов [12, 22, 25, 26].

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что максимально раннее применение СГ приводит к редукции систем-

ного эндотоксикоза и, вероятно, к более раннему восстановлению функции почек, что нашло отражение в динамике СКФ. Раннее применение СГ у пациентов с рабдомиолизом положительно влияло на содержание маркеров эндотоксикоза, выраженность ОПП и, возможно, оказывало нефропротективное влияние, однако в доступной литературе это практически не нашло отражения [27, 28].

Важным результатом выполненной работы явилось не только уменьшение системного токсикоза в виде редукции миоглобина, КФК, маркеров ОПП и улучшения функции почек, но и достоверное снижение продолжительности ЗПТ в группе СГ, что на наш взгляд, явилось прямым следствием вышеописанных процессов.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют, что своевременное применение СГ в комплексной интенсивной терапии является патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения при рабдомиолизе токсического генеза, уменьшающим продолжительность лечения в ОРИТ и в стационаре [5, 10, 22, 29–33].

Заключение

Включение в состав комплексной интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом селективной гемосорбции позволило уже к 5-м суткам лечения значительно уменьшить концентрацию маркеров эндогенной интоксикации: миоглобина — на 70,7% и КФК — на 94,4%; концентрацию маркеров ОПП в виде цистатина-С — на 81,5%; и улучшить фильтрационную способность почек с 6-х суток лечения.

Раннее применение СГ позволило сократить сроки пребывания в ОРИТ с 12 (7; 13) до 7 (6; 9) дней и стационаре с 22 (14,5; 24,5) до 12 (10; 16) суток.

Литература

- Kolovou G., Cokkinos P., Biliadou H., Kolovou N., Mavrogeni S. Non-traumatic and non-drug-induced rhabdomyolysis. *Arch Med Sci Atheroscler Dis.* 2019; 4: e252–e263. DOI: 10.5114/amsad.2019.90152. PMID: 32368681.
- Chavez L.O., Leon M., Einav S., Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care.* 2016; 20 (1): 135. DOI: 10.1186/s13054-016-1314-5. PMID: 27301374.
- Safari S., Yousefifard M., Hashemi B., Baratloo A., Forouzanfar M.M., Rahmati F., Motamedi M., Najafi I. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Nephrol.* 2016; 20 (2): 153–161. DOI: 10.1007/s10157-015-1204-1. PMID: 26801932.
- Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care.* 2014; 18 (3): 224. DOI: 10.1186/cc13897. PMID: 25043142.
- Хорошилов С.Е., Никулин А.В. Патогенез, диагностика и эфферентное лечение рабдомиолиза, осложненного острой почечной недостаточностью. *Тверской медицинский журнал.* 2017; 5: 45–51. [Khoroshilov S.E., Nikulin A.V. Pathogenesis, diagnosis and efferent treatment of rhabdomyolysis complicated by acute renal failure. *Tver Medical Journal/Tverskoy Meditsinskiy Zhurnal.* 2017; 5: 45–51. (in Russ.).]
- Федорова А.А., Кутепов Д.Е., Зубарев А.В., Пасечник И.Н., Хабарина Н.В. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2020; 2: 102–109. DOI: 10.26269/4n94-0746. [Fedorova A.A., Kutepov D.E., Zubarev A.V., Pasechnik I.N., Zabarina N.V. Rhabdomyolysis: what's new in diagnosis and treatment? *Kremlin medicine. Clinical Bulletin/ Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik.* 2020; 2: 102–109. (in Russ.). DOI: 10.26269/4n94-0746.].
- Holt S., Moore K. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin. *Exp Nephrol.* 2000; 8 (2): 72–76. DOI: 10.1159/000020651. PMID: 10729745.
- Kodadek L., Carmichael Ii S.P., Seshadri A., Pathak A., Hoth J., Appelbaum R., Michetti C.P., Gonzalez R.P. Rhabdomyolysis: an American Association for the Surgery of Trauma Critical Care Committee Clinical Consensus Document. *Trauma Surg Acute Care Open.* 2022; 7 (1): e000836. DOI: 10.1136/tsaco-2021-000836. PMID: 35136842.
- Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А. Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор). *Общая реаниматология.* 2022; 18 (3): 59–68. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-59-68. [Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A. Current view on the use of extracorporeal detoxification methods for the treatment of rhabdomyolysis (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2022; 18 (3): 59–68. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-3-59-68].

10. Donati G., Cappuccilli M., Di Filippo F., Nicoletti S., Ruggeri M., Scrivo A., Angeletti A., La Manna G. The use of supra-hemodiafiltration in traumatic rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case report. *Case Rep Nephrol Dial.* 2021; 11 (1): 26–35. DOI: 10.1159/000507424. PMID: 33708797.
11. Guzman N., Podoll A.S., Bell C.S., Finkel K.W. Myoglobin removal using high-volume high-flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury. *Blood Purif.* 2013; 36 (2): 107–111. DOI: 10.1159/000354727. PMID: 24080745.
12. Masakane I., Sakurai K. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation. *Nephrol Dial Transplant.* 2018; 33 (suppl_3): iii12–iii21. DOI: 10.1093/ndt/gfy224. PMID: 30281129.
13. Weidhase L., de Fallois J., Haufsig E., Kaiser T., Mende M., Petros S. Myoglobin clearance with continuous veno-venous hemodialysis using high cutoff dialyzer versus continuous veno-venous hemodiafiltration using high-flux dialyzer: a prospective randomized controlled trial. *Crit Care.* 2020; 24 (1): 644. DOI: 10.1186/s13054-020-03366-8. PMID: 33176824.
14. Cabral B.M.L., Edding S.N., Portocarrero J.P., Lerma E.V. Rhabdomyolysis. *Dis Mon.* 2020; 66 (8): 101015. DOI: 10.1016/j.disamonth.2020.101015. PMID: 32532456.
15. Dilken O., Ince C., van der Hoven B., Thijsse S., Ormskerk P., de Geus H.R.H. Successful reduction of creatine kinase and myoglobin levels in severe rhabdomyolysis using extracorporeal blood purification (CytoSorb®). *Blood Purif.* 2020; 49 (6): 743–747. DOI: 10.1159/000505899. PMID: 32114569.
16. Daum H.C., Schmidt B.M.W., Napp L.C. Effects of hemoadsorption with cytoSorb during severe rhabdomyolysis. *Blood Purif.* 2021; 50 (2): 268–269. DOI: 10.1159/000508277. PMID: 32535606.
17. Linden K., Scaravilli V., Kreyer S.E., Belenkiy S.M., Stewart I.J., Chung K.K., Cancio L.C., Batchinsky A.I. Evaluation of the CytoSorb™ hemo-adsorptive column in a pig model of severe smoke and burn injury. *Shock.* 2015; 44 (5): 487–495. DOI: 10.1097/SHK.0000000000000439. PMID: 26368927.
18. Köhler T., Schwier E., Praxenthaler J., Kirchner C., Henzler D., Eickmeyer C. Therapeutic modulation of the host defense by hemoadsorption with CytoSorb®-Basics, indications and perspectives — a scoping review. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12786. DOI: 10.3390/ijms222312786. PMID: 34884590.
19. Stahl K., Rastelli E., Schoser B. A systematic review on the definition of rhabdomyolysis. *J Neurol.* 2020; 267 (4): 877–882. DOI: 10.1007/s00415-019-09185-4. PMID: 30617905.
20. Gupta A., Thorson P., Penmatsa K.R., Gupta P. Rhabdomyolysis: revisited. *Ulster Med J.* 2021; 90 (2): 61–69. PMID: 34276082.
21. Baeza-Trinidad R. Rhabdomyolysis: a syndrome to be considered. *Rabdomiólisis: un síndrome a tener en cuenta.* [Article in English, Spanish]. *Med Clin (Barc).* 2022; 158 (6): 277–283. DOI: 10.1016/j.medcli.2021.09.025. PMID: 34872769.
22. Scharf C., Liebchen U., Paal M., Irlbeck M., Zoller M., Schroeder I. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis. *Crit Care.* 2021; 25 (1): 41. DOI: 10.1186/s13054-021-03468-x. PMID: 33509234.
23. Perkoff G.T., Hill R.L., Brown D.M., Tyler F.H. The characterization of adult human myoglobin. *J Biol Chem.* 1962; 237: 2820–2827. PMID: 14037297.
24. Wood T.D., Chen L.H., White C.B., Babbitt P.C., Kenyon G.L., McLafferty F.W. Sequence verification of human creatine kinase (43 kDa) isozymes by high-resolution tandem mass spectrometry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996; 93 (21): 12051. DOI: 10.1073/pnas.93.21.12051-c. PMID: 8876261.
25. Zorova L.D., Pevzner I.B., Chupyrkina A.A., Zorov S.D., Silachev D.N., Plotnikov E.Y., Zorov D.B. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact.* 2016; 256: 64–70. DOI: 10.1016/j.cbi.2016.06.020. PMID: 27329933.
26. Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Мамонтова О. А., Магомедов М. А., Ким Т. Г., Яралян А. В. Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек. *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* 2022; 19 (1): 58–66. DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66. [Masolitin S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Mamontova O. A., Magomedov M. A., Kim T. G., Yarlyan A. V. The use of selective hemoperfusion in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation/Vestnik Anesthesiologii i Reanimatologii.* 2022; 19 (1): 58–66. (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66].
27. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K.M. Biomarkers in acute kidney injury — pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol (Oxf).* 2017; 219 (3): 554–572. DOI: 10.1111/apha.12764. PMID: 27474473.
28. Pasala S., Carmody J.B. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2017; 102 (1): 37–43. DOI: 10.1136/archdischild-2016-311062. PMID: 27647862.
29. Padiyar S., Deokar A., Birajdar S., Walawalkar A., Doshi H. Cytosorb for management of acute kidney injury due to rhabdomyolysis in a child. *Indian Pediatr.* 2019; 56 (11): 974–976. PMID: 31729332.
30. Kwiatkowska M., Chomicka I., Malyszko J. Rhabdomyolysis — induced acute kidney injury — an underestimated problem. *Wiad Lek.* 2020; 73 (11): 2543–2548. PMID: 33454698.
31. Масолитин С. В., Проценко Д. Н., Тюрин И. Н., Мамонтова О. А., Магомедов М. А., Ким Т. Г., Попов А. Ю. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование. *Вестник интенсивной терапии имени АИ Салтанова.* 2022; 2: 95–107. DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-95-107. [Masolitin S. V., Protsenko D. N., Tyurin I. N., Mamontova O. A., Magomedov M. A., Kim T. G., Popov A. Yu. The use of combined extracorporeal detoxification in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury: a single-center prospective randomized study. *Ann Crit Care/Vestnik Intensivnoy Terapii im A.I. Saltanova.* 2022; 2: 95–107. (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2022-2-95-107].
32. Lang C.N., Sommer M.J., Neukamm M.A., Staudacher D.L., Supady A., Bode C., Duerschmied D., Lother A. Use of the CytoSorb adsorption device in MDMA intoxication: a first-in-man application and *in vitro* study. *Intensive Care Med Exp.* 2020; 8 (1): 21. DOI: 10.1186/s40635-020-00313-3. PMID: 32542550.
33. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор). *Общая реаниматология.* 2017; 13 (5): 85–108. DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108. [Khoroshilov S. E., Nikulin A. V. Detoxification in critical conditions: an insight into the scientific problem in the XXI century (review). *General reanimatology/Obshchaya reanimatologiya.* 2017; 13 (5): 85–108. (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2017-5-85-108.].

Поступила 23.08.2022
Принята в печать 07.12.2022