

РАБДОМИОЛИЗ У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ В ПРОЦЕССЕ ИНТЕНСИВНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

А. В. Лянгузов¹, Л. В. Колотилов², Т. П. Загоскина¹

¹ ФГУ Кировский НИИ гематологии и переливания крови Росмедтехнологий, гематологическая клиника;

² ГОУ ВПО Кировская государственная медицинская академия Росздрава, институт последипломного образования, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом скорой медицинской помощи

Rhabdomyolysis in Patients with Hemoblastoses during Intensive Chemotherapy

A. V. Lyanguzov¹, L. V. Kolotilov², T. P. Zagoskina¹

¹ Hematology Clinic, Kirov Research Institute of Hematology and Blood Transfusion, Russian Agency for Medical Technologies

² Department of Anesthesiology and Reanimatology with a Course of Emergency Health Care,
Institute of Postgraduate Education, Kirov State Medical Academy, Russian Agency for Health Care

Цель исследования — определить клиническую значимость рабдомиолиза у больных гемобластозами в процессе интенсивной химиотерапии. **Материал и методы.** В исследование включено 63 больных гемобластозами в возрасте от 20 до 71 года (медиана 42 года), которым проводилась интенсивная химиотерапия, относящаяся к IV классу гематологической токсичности. Контролировался уровень сывороточного миоглобина до начала и в процессе проведения химиотерапии, в период развития миелотоксического агранулоцитоза и в исходе лечения. Наряду с этим проводилась оценка гематологических сдвигов, биохимических показателей, изменений кислотно-основного состояния и водно-электролитного баланса. Производилась оценка тяжести состояния по шкале АРАСНЕ II и органических дисфункций по шкале SOFA. Определялось наличие или отсутствие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО). **Результаты.** В результате проведенных исследований выявлено повышение уровня миоглобина в 16 раз, наряду с достоверными изменениями лабораторных показателей. Определена взаимосвязь миоглобинемии с частотой развития ССВО. Установлена прямая корреляция уровня миоглобина с тяжестью состояния по шкале АРАСНЕ II и с выраженностью органических дисфункций по шкале SOFA. При помощи многофакторного анализа определена роль повышенного уровня миоглобина как дополнительного критерия неблагоприятного прогноза. **Заключение.** Исходя из полученных данных, повреждение мышечной ткани является проявлением полиорганной дисфункции и может быть одним из ключевых звеньев развития порочного круга патогенеза полиорганной недостаточности. Полученные результаты диктуют необходимость разработки мер по предотвращению или уменьшению степени повреждения мышечной ткани у больных гемобластозами. Учет мышечных повреждений может улучшить прогноз при развитии синдрома полиорганной недостаточности. **Ключевые слова:** миоглобин, рабдомиолиз, гемобластозы, системное воспаление, шкалы тяжести состояния, прогноз.

Objective: to define the clinical significance of rhabdomyolysis in patients with hemoblastoses during intensive chemotherapy. **Subjects and methods.** The study included 63 hematoblastosis patients aged 20 to 71 years (median 42 years) who received intensive chemotherapy that was referred as to grade 4 hematological toxicity. Serum myoglobin levels were monitored before and during chemotherapy, in the period of development of myelotoxic agranulocytosis and at the end of the treatment. Along with this, hematological shifts, biochemical parameters, and changes in acid-base and water-electrolytic balances were estimated. The condition was assessed using the APACHE II scale and organ dysfunctions were evaluated by the SOFA scale. The presence or absence of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) was determined. **Results.** The study revealed a 16-fold increase in myoglobin levels along with significant changes in laboratory indices. Myoglobinemia was found to be associated with the incidence of SIRS. The level of myoglobulin directly correlates with the severity of the disease, by using the APACHE II scale, and the degree of the SOFA scale organ dysfunctions. Multivariate analysis was used to define a role of the elevated level of myoglobin as an additional indicator of a poor prognosis. **Conclusion.** The findings suggest that muscular tissue damage is a manifestation of multiple organ dysfunctions and may be one of the key links of the development of a vicious circle of the pathogenesis of multiple organ failures. The obtained results necessitate the elaboration of measures to prevent or diminish muscular tissue damage in patients with hemoblastoses. Taking into account muscle damages can improve a prognosis when multiple organ failures develop. **Key words:** myoglobin, rhabdomyolysis, hemoblastoses, systemic inflammation, severity scales, prognosis.

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Лянгузов Алексей Владимирович
E-mail: dedalex@bk.ru

Интенсивная терапия при гемобластозах — новое развивающееся направление гематологии и реаниматологии, связанное с успехами современной химиотерапии, которая позволяет излечивать многие заболевания системы крови, считавшиеся ранее фатальными. Повышение эффективности лечения во многом достигнуто благодаря применению высокодозированной химиотерапии и трансплантации стволовых гемопоэтических клеток, что, однако, сопровождается ростом угрожающих жизни осложнений [1–3]. Частота перевода больных в палаты интенсивной терапии достигает 10–27% [4, 5]. Спектр осложнений многообразен, но наиболее тяжелыми являются сепсис, септический шок, геморрагический синдром, дисфункция/недостаточность одного или нескольких органов. Синдром полиорганной недостаточности создает серьезную проблему для гематологических больных в критических состояниях. Хорошо известны при этом нарушения функций жизненно-важных органов — легких, почек, печени, мозга, сердца [6]. Вместе с тем остается неизученной роль рабдомиолиза (РМ) при лечении этой категории больных. РМ называют клинический и биохимический синдром повреждения скелетной поперечно-полосатой мускулатуры, при котором нарушается целостность мембраны мышечной клетки и происходит выброс содержимого ее в плазму [7]. Между тем мышцы, составляют более 1/3 массы тела, и есть основания думать о возможном участии мышечных повреждений как пускового или осложняющего фактора в развитии полиорганной недостаточности.

До сих пор РМ считался редким осложнением, хотя вероятнее всего это связано со сложностью его диагностики. В последние годы интерес к мышечным повреждениям возрос в связи с разработкой высокочувствительных методов определения миоглобина (МГ) в биологических жидкостях [8]. При развитии этого состояния в системный кровоток поступают кислые продукты анаэробного гликолиза, олиго- и полипептиды, гистамин, серотонин, брадикинин, лизосомальные ферменты, МГ и др. Причины развития РМ разнообразны, список веществ и лекарственных препаратов способных вызвать его превышает двести наименований [9, 10]. Наиболее вероятными причинами не прямых мышечных повреждений в гематологической клинике могут являться химиопрепараты; вирусные, бактериальные, грибковые инфекции [11–13]; водно-электролитные нарушения (гипокалемия, гипофосфатемия, гипомagneмизм, гипернатриемия, гиперосмолярные состояния) [14]; ацидоз; гипертермия; препараты сопроводительной терапии (азолы, амфотерицин, выводящие калий диуретики и др.) [15–17]. Токсическое воздействие свободного МГ на ткани многообразно, но особенно оно выражено в отношении эндотелия и эпителия проксимальных канальцев почек [18, 19]. Выявлена роль МГ как вазоконстриктора [20]. Кроме того, его появление в крови указывает на поступление и других биологически активных и агрессивных субстратов в результате разрушения клеток.

Повышенное содержание МГ в сыворотке крови свидетельствует не только о повреждении мышечной

ткани. В последние годы уровень МГ вполне обоснованно стали рассматривать как показатель эндогенной интоксикации [21]. Преимущество МГ как маркера метаболического эндотоксикоза обусловлено еще и сравнительной доступностью его количественного определения и высокой достоверностью [22]. Вместе с тем, в литературе имеются единичные сообщения о развитии РМ при лечении больных гемобластозами в процессе терапии [23, 24]. Однако остается неизученной роль продуктов распада мышечной ткани в патогенезе эндотоксикоза, полиорганной дисфункции и недостаточности у этой категории больных. Интенсификация курсов химиотерапии требует системного подхода к оценке тяжести состояния пациентов в процессе лечения. На наш взгляд, изучение состояния мышечной ткани может способствовать выявлению дополнительных критериев ранней диагностики полиорганной недостаточности (дисфункции) и обоснованию необходимости медикаментозной коррекции этих расстройств.

Цель исследования — определить клиническую значимость РМ у больных гемобластозами в процессе интенсивной химиотерапии.

Материалы и методы

В исследование включено 63 больных гемобластозами в возрасте от 20 до 71 года (медиана 42 года). Из них женщин — 32, мужчин — 31. Распределение больных по нозологическим формам было следующее: с острым миелобластным лейкозом (ОМЛ) — 36 человек, с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) — 19 человек, с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) — 8 человек. Группу сравнения составили 30 первичных доноров станции переливания крови ФГУ «КНИИГиПК Росмедтехнологий».

Критериями включения в исследование являлись:

- наличие злокачественного заболевания крови;
- факт назначения интенсивной химиотерапии;
- предполагаемое развитие нейтропении и инфекционных осложнений.

Химиотерапия в исследуемой группе относилась к 4 классу гематологической токсичности CTC-NCIC [25] и приводила к развитию глубокой нейтропении (IV класс по классификации ВОЗ) [26]. Во время проведения химиотерапии все больные получали стандартную поддерживающую инфузионную терапию в объеме 2–3 л/м² поверхности тела в сутки кристаллоидами с включением в состав гидрокарбоната натрия 1,5–2 ммоль/кг/сутки и хлорида калия 2–4 ммоль/кг/сутки.

Анемия корректировалась заместительной терапией эритроцитами средами для поддержания гематокрита на уровне 25–30%, тромбоцитопения — заместительной терапией концентратом тромбоцитов до безопасного уровня. При развитии расстройств коагуляционного гемостаза назначалась заместительная терапия свежзамороженной плазмой. Коррекция электролитных расстройств в постцитостатическом периоде проводилась с использованием общепринятых методик расчета. Суточная доза хлорида калия достигала в отдельных случаях 300 ммоль. При развитии у больных синдрома недостаточности питания проводилась энтеральная нутритивная поддержка (сиппинг). При невозможности получения питания через рот вследствие тяжелого мукозита и энтеропатии назначалось полное парентеральное питание. В случае развития дыхательной недостаточности проводились мероприятия респираторной поддержки, начиная с увеличения концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе, заканчивая проведением различных режимов ИВЛ.

Тяжесть состояния оценивалась по шкале APACHE II (Acute physiology and chronic disease evaluation II), органные

Таблица 1

Изменения показателей гомеостаза и тяжести состояния больных гемобластозами в процессе лечения

Показатель	Значения показателей на этапах исследования				p^*
	точка 1	точка 2	точка 3	точка 4	
	медиана (процентили)				
Миоглобин (нг/мл)	80 (40–160)	160 (80–320)	320 (160–640)	120 (80–320)	0,038
Лейкоциты (тыс/мкл)	5,8 (3,8–11,0)	3,2 (1,8–5,1)	0,6 (0,4–0,9)	2,1 (1,2–5,3)	0,00001
Гематокрит (%)	28,3 (25,4–32,8)	26,2 (23,5–31,7)	23,7 (21,1–26,5)	24,3 (22,1–28,5)	0,00001
Натрий (ммоль/л)	145,0 (142,5–147,5)	141,5 (135,5–147,5)	138,0 (131,0–142,8)	142,0 (140,0–146,0)	0,007
Калий (ммоль/л)	4,15 (3,85–4,47)	4,04 (3,75–4,34)	3,96 (3,31–4,46)	3,99 (3,51–4,52)	0,372
Бикарбонат (ммоль/л)	23,8 (22,6–25,8)	22,9 (21,7–24,1)	21,6 (19,8–23,6)	22,4 (21,1–24,2)	0,0003
pH	7,41 (7,37–7,44)	7,39 (7,34–7,47)	7,43 (7,31–7,54)	7,42 (7,39–7,45)	0,01
pO ₂ (мм рт. ст.)	74,7 (66,0–80,7)	80,2 (71,3–91,0)	76,7 (68,4–83,4)	73,4 (66,8–96,4)	0,097
pCO ₂ (мм рт. ст.)	38,45 (34,0–40,8)	37,3 (34,0–40,8)	33,6 (30,0–36,2)	35,6 (32,6–37,2)	0,027
Баллы APACHE II	9 (7–11)	9 (7–14)	16,5 (13–19)	9 (7–11)	0,0015
Баллы SOFA	2 (0–3)	2 (0–3)	4 (4–5)	3 (2–5)	0,0001

Примечание. * — критерий Фридмана для повторных сравнений (ANOVA χ^2).

дисфункции по шкале SOFA (Sequential organ failure assessment). Расчет баллов шкалы APACHE II производился по клиническим и лабораторным критериям. Клинические факторы включали частоту сердечных сокращений и дыхания, определение уровня среднего артериального давления и температуры тела, а также оценку неврологических расстройств по шкале Глазго. Из лабораторных показателей оценивался гематокрит, количество лейкоцитов, концентрации калия, натрия и бикарбоната сыворотки крови; определяли pH и парциальное напряжение кислорода артериальной крови. Для расчета баллов шкалы SOFA определяли такие лабораторные критерии, как количество тромбоцитов, концентрация креатинина и билирубина в сыворотке крови. Кроме того, проводили оценку неврологических расстройств по шкале Глазго и измеряли уровень систолического артериального давления.

Для контроля уровня сывороточного МГ использовался метод пассивной гемагглютинации с применением эритроцитарного реагента «Скринмио-Н» (Н. Новгород). Нормальное содержание МГ сыворотки ≤ 80 нг/мл. Уровень МГ и получение результатов анализов и клинических тестов, необходимых для расчета баллов по шкалам APACHE II и SOFA, определялись в 4-х контрольных точках: до химиотерапии, на 3–5-е сутки химиотерапии, при развитии глубокой нейтропении (10–19-е сутки от начала химиотерапии) и в заключительной стадии лечения. В каждой контрольной точке определялось наличие или отсутствие синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) по критериям ACCP/SCCM, принятым в 1992 году.

Полученные данные представлены в виде медианы, 25 и 75 процентилей. Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 6.0 от Statsoft. Статистическая достоверность оценивалась с помощью непараметрических методов Манна-Уитни и Уилкоксона (для зависимых сравнений), критерия хи-квадрат (χ^2). При сравнении более чем двух групп применялся непараметрический тест Крускала-Уоллиса. Повторные изменения оценивались по критерию Фридмана. Для корреляционного анализа использовался коэффициент Спирмена (r_s).

Результаты и обсуждение

В процессе проводимого лечения отмечалось повышение сывороточного МГ в 16 раз (>1280 нг/мл) по сравнению со здоровыми лицами ($p<0,001$). Наряду с повышенным уровнем МГ отмечены достоверные изменения лабораторных показателей и метаболических параметров. Полученные данные представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, до начала лечения медиана уровня МГ составила 80 нг/мл. Необходимо отметить, что в этот период у 28 (44%) больных отмечено не столь высокое повышение МГ (160 нг/мл) ($p<0,01$ в сравнении с донорами). Корреляционный анализ уровня МГ с показателями кислотно-основного состояния, водно-электролитного баланса изменений гемограммы и биохимических показателей не выявил статистически значимых зависимостей ($p>0,05$ для каждой пары показателей). При анализе причин миоглобинемии установлено, что у больных с лихорадкой (t тела $>38,5^\circ\text{C}$), уровень МГ был достоверно выше, чем у больных с нормальной температурой тела ($p<0,05$). Не выявлено различий уровня МГ у больных с острой стадией заболевания и с рецидивом по сравнению с больными в состоянии ремиссии ($p>0,05$). Не отмечено также достоверных различий уровня МГ у больных миелопролиферативными заболеваниями по сравнению с группой больных лимфопролиферативными опухолями.

В период проведения химиотерапии повышенный уровень миоглобина был выявлен у 43 (78%) больных. При проведении корреляционного анализа уровня МГ и изменений гемограммы, биохимических показателей, сдвигов водно-электролитного и кислотно-основного состояния статистически значимых зависимостей также выявлено не было ($p>0,05$ для каждой пары показателей).

Наибольшая выраженность миоглобинемии отмечена в 3-й контрольной точке. Следует отметить, что в этот период были наиболее выражены явления панцитопении, в большем проценте случаев регистрировались инфекционные осложнения и расстройства гомеостаза. В период нейтропении выявлена обратная корреляция уровней калия и МГ ($n=51$, $r_s=-0,37$, $p=0,03$). У 27,7% больных был определен повышенный уровень креатинина, и выявлена прямая корреляция уровней МГ и креатинина ($n=57$, $r_s=0,39$, $p=0,031$).

В исходе лечения при восстановлении показателей периферической крови происходило снижение уровня МГ до 80 (20–320) нг/мл среди выживших больных, в то время как среди умерших уровень МГ оставался высоким: 640 нг/мл ($p<0,01$).

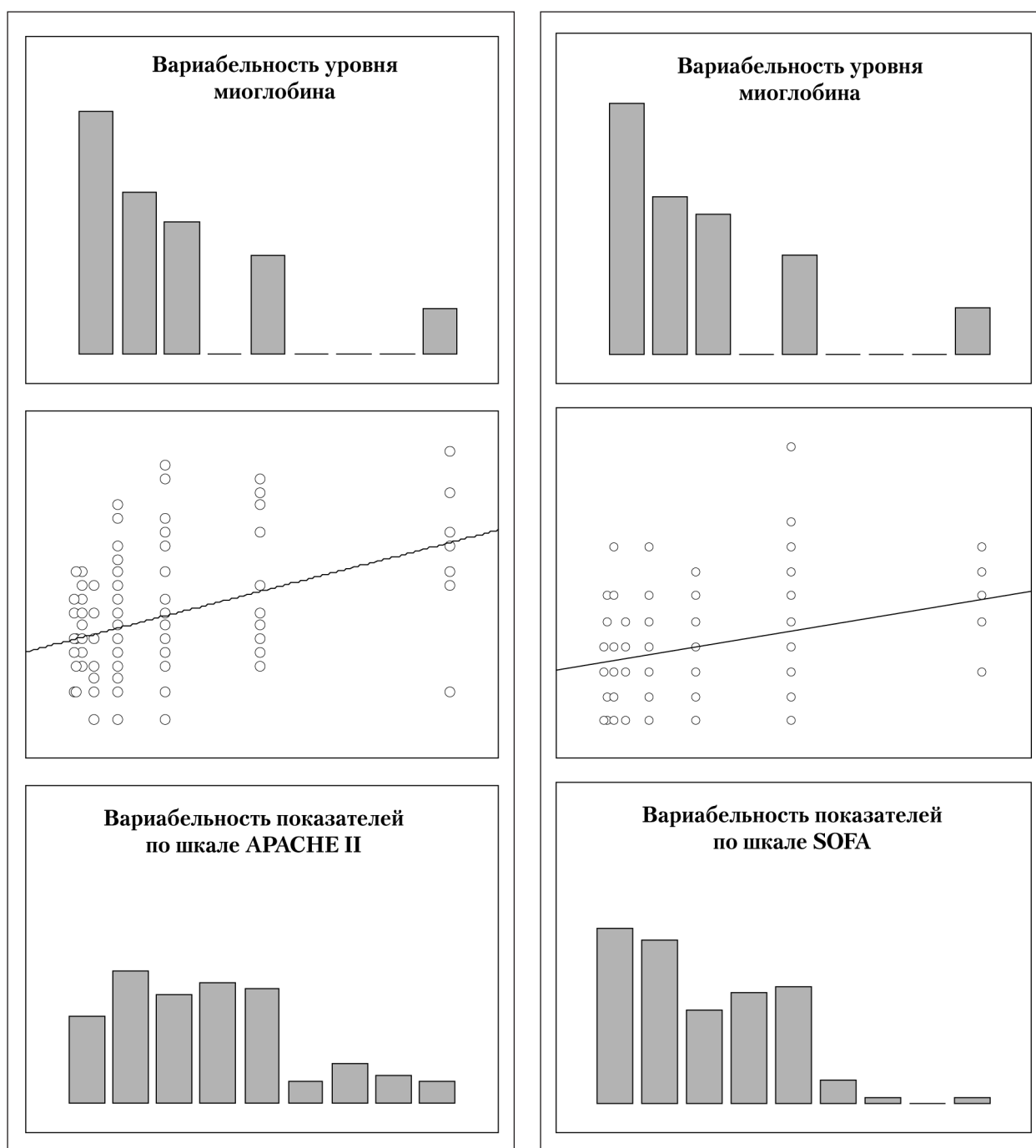


Рис. 1. Взаимосвязь уровня миоглобина и тяжести состояния, оцененной по шкале APACHE II ($n=178$; $r_s=0,37$; $p=0,000061$).

Рис. 2. Взаимосвязь уровня миоглобина и выраженности органических дисфункций по шкале SOFA ($n=178$; $r_s=0,244$; $p=0,0075$).

В исследуемой группе определялась высокая частота развития ССВО, которая во многом зависела от этапа лечения. До начала проведения химиотерапии процент выявления ССВО составил 9%. Наиболее часто проявления этого синдрома встречались у больных в остром периоде заболевания и выявлялись как при наличии, так и в отсутствии локализованного очага инфекции. С началом проведения химиотерапии отмечался незначительный рост выявления ССВО до 11%. Наибольшая частота ССВО была отмечена в период развития нейтропении при присоединении инфекционных осложнений — 55%.

Проводимая антибактериальная, противовирусная и противогрибковая терапия в сочетании с восстановлением показателей периферической крови приводили к купированию ССВО у основной части больных: выявление системного воспаления в этот период составило 13%.

Проведенный статистический анализ (χ^2 с поправкой Йейтса) выявил взаимосвязь выявления синдрома системного воспалительного ответа с повышенным уровнем миоглобина ($p=0,002$).

При анализе данных всей совокупности выявлена обратная корреляция уровня МГ и парциального давле-

**Оценка прогностической роли исследуемых показателей
с использованием многофакторного анализа (линейная регрессия)**

Показатель	β^*	Стандартная ошибка β	B^{**}	Стандартная ошибка B	t (71)	p
Гематокрит	-0,059671	0,101464	-0,110	0,1875	-0,58810	0,558333
Лейкоциты	-0,120188	0,087520	-0,092	0,0667	-1,37326	0,173992
Натрий	-0,170559	0,090630	-243,541	129,4107	-1,88192	0,063946
Калий	-0,105507	0,084651	-1,171	0,9393	-1,24638	0,216721
pH	-0,015713	0,181260	-2,852	32,8936	-0,08669	0,931163
pCO ₂	-0,180116	0,240202	-0,336	0,4476	-0,74985	0,455822
HCO ₃	0,169391	0,207296	0,602	0,7361	0,81715	0,416578
pO ₂	-0,131137	0,098181	-0,080	0,0602	-1,33566	0,186180
Миоглобин	0,342745	0,114176	1,462	0,4869	3,97449	0,003768

Примечание. * — вероятность ошибки II рода; коэффициент наклона в уравнении регрессии; ** — выборочная оценка коэффициента наклона.

ния кислорода в артериальной крови ($n=180$, $r_s=-0,218$, $p=0,0267$).

В связи с тем, что изучаемая группа больных гемобластозами являлась гетерогенной не только по характеру и выраженности расстройств гомеостаза, но и по возрасту и сопутствующей хронической патологии, нами была применена оценка общей тяжести состояния по шкале APACHE II. Как видно из табл. 1, в процессе лечения состояние больных, оцененное по этой шкале, закономерно ухудшалось к 3-й контрольной точке ($p=0,0015$). Проведенный корреляционный анализ тяжести состояния больных и уровня миоглобинемии выявил высокую степень зависимости этих показателей ($n=178$, $r_s=0,37$, $p=0,000061$) (см. рис. 1).

Подобная закономерность выявлена и в отношении развития органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA, которая принята Европейским обществом интенсивной медицины в качестве базовой шкалы оценки тяжести состояния больных в отделениях интенсивной терапии. Наибольшая выраженность этих изменений установлена в 3-й контрольной точке. Отмечалась тесная взаимосвязь органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA и уровнем миоглобинемии ($n=178$, $r_s=0,244$, $p=0,0075$) (см. рис. 2).

Для определения роли МГ как дополнительного критерия неблагоприятного прогноза и исключения влияния других факторов на достоверность изучаемого явления был применен регрессионный анализ. В качестве зависимого показателя был использован % летальности, определенный после расчета баллов шкалы APACHE II. Результаты анализа приведены в табл. 2.

Данные табл. 2 указывают на то, что повышенный уровень МГ может служить дополнительным фактором неблагоприятного прогноза у онкогематологических больных.

Таким образом, комплексная оценка непрямых мышечных повреждений у больных системными заболеваниями крови является актуальной и малоизученной. Обнаружение продуктов РМ в процессе лечения гемобластозов послужило основанием к изучению динамики миоглобинемии и выявлению связи этого явления с нозологическими формами гемобластозов, наличием или отсутствием ремиссии заболевания, возрастом пациен-

тов, клиническими и биохимическими изменениями, тяжестью состояния и органными дисфункциями.

Наличие обратной корреляции уровней МГ и калия полностью согласуется с данными литературы, которые указывают на гипокалиемию как фактор повреждения мышечной ткани [27].

Выявленная прямая зависимость тяжести состояния и органных дисфункций с выраженностью мышечных повреждений согласуется с исследованиями последних лет, указывающих на развитие миопатии критических состояний у различных категорий больных [28]. Миопатии являются частым осложнением сепсиса и полиорганной недостаточности [29]. В последнее время приходит осмысление того, что частота встречаемости миопатий остается недооцененной.

Исходя из полученных данных, повреждение мышечной ткани является проявлением полиорганной дисфункции и может быть одним из ключевых звеньев развития порочного круга патогенеза полиорганной недостаточности. Высокий уровень МГ свидетельствует о неблагоприятном прогнозе. Исследования последних лет подтверждают, что повреждения мышечной ткани, развивающиеся у больных в критических состояниях, ухудшают прогноз и могут приводить к увеличению летальности [30]. Учитывая вышеизложенное, продукты РМ играют существенную роль в развитии эндотоксемии и могут определять тяжесть состояния пациентов.

Полученные результаты диктуют необходимость разработки мер по предотвращению или уменьшению степени повреждения мышечной ткани у больных гемобластозами. Учет мышечных повреждений может улучшить прогноз при развитии синдрома полиорганной недостаточности.

Выводы

1. У больных гемобластозами в процессе и после проведенной химиотерапии отмечается повышение уровня МГ в сыворотке крови, что свидетельствует о развитии РМ.
2. Наибольшая выраженность РМ отмечается в период нейтропении.

3. Существует прямая зависимость между уровнем МГ, тяжестью состояния оцененной по шкале APACHE II и выраженностью органных дисфункций, оцененных по шкале SOFA.

Литература

1. Румянцев А. Г., Масчан А. А., Самочатова Е. В. Сопроводительная терапия и контроль инфекций при гематологических и онкологических заболеваниях. М.: Медпрактика; 2006.
2. Волкова М. А. (ред.) Клиническая онкогематология. М.: Медицина; 2001.
3. Jackson S. R., Tweeddale M. G., Barnett M. J. et al. Admission of bone marrow transplant recipients to the intensive care unit: outcome, survival and prognostic factors. Bone Marrow Transplant. 1998; 21 (7): 697–704.
4. Evison J., Rickenbacher P., Ritz R. et al. Intensive care unit admission in patients with haematological disease: incidence, outcome and prognostic factors. Swiss Med. Wkly 2001; 131 (47–48): 681–686.
5. Hinds C. J., Martin R., Quinton P. Intensive care for patients with medical complications of haematological malignancy: is it worth it? Schweiz. Med. Wochenschr. 1998; 128 (39): 1467–1473.
6. Poletti V., Trisolini R., Tura S. Pulmonary disease in patients with hematologic malignancies. Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis. 2002; 19 (1): 29–45.
7. Gabow P. A., Kaehny W. D., Kelleher S. P. The spectrum of rhabdomyolysis. Medicine; 1982.
8. Sauret J. M., Marinides G., Wang G. K. Rhabdomyolysis. Am. Fam. Physician. 2002; 65 (5): 907–912.
9. Заузовников В. С., Теплова Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике. Вятский мед. вестн. 2002; 3: 7–11.
10. Farmer Christopher J. Rhabdomyolysis In: Civetta M. (ed.) Critical Care. 3rd ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven Publishers; 1997. 2195–2202.
11. Margolis D., Ross E., Miller K. B. Rhabdomyolysis associated with high-dose cytarabine. Cancer Treat. Rep. 1987; 71 (12): 1325–1326.
12. Truica C. I., Frankel S. R. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: case report and review of literature. Am. J. Hematol. 2002; 70 (4): 320–323.
13. Blanco J. R., Zabalza M., Salcedo J. et al. Rhabdomyolysis of infectious and noninfectious causes. South Med. J. 2002; 95 (5): 542–544.
14. Larner A. J. Potassium depletion and rhabdomyolysis. BMJ 1994; 308 (6921): 136.
15. Shintani S., Shiigai T., Tsukagoshi H. Marked hypokalemic rhabdomyolysis with myoglobinuria due to diuretic treatment. Eur. Neurol. 1991; 31 (6): 396–398.

4. Повышенный уровень сывороточного МГ может рассматриваться как дополнительный критерий неблагоприятного прогноза у больных гемобластозами.

16. Rossi M. R., Longoni D. V., Rovelli A. M., Uderzo C. Severe rhabdomyolysis, hyperthermia and shock after amphotericin B colloidal dispersion in an allogeneic bone marrow transplant recipient. Pediatr. Infect. Dis. J. 2000; 19 (2): 172–173.
17. Ruiz-Contreras J., Rodriguez R., Gomez de Quero P. et al. Severe hypokalemia and rhabdomyolysis associated with itraconazole therapy. Pediatr. Infect. Dis. J. 2003; 22 (11): 1024–1025.
18. D'Agnillo F., Wood F., Porras C. et al. Effects of hypoxia and glutathione depletion on hemoglobin- and myoglobin-mediated oxidative stress toward endothelium. Biochim. Biophys. Acta 2000; 1495 (2): 150–159.
19. Iwata M., Zager R. A. Myoglobin inhibits proliferation of cultured human proximal tubular (HK-2) cells. Kidney Int. 1996; 50 (3): 796–804.
20. Reeder B. J., Sharpe M. A., Kay A. D. et al. Toxicity of myoglobin and haemoglobin: oxidative stress in patients with rhabdomyolysis and subarachnoid haemorrhage. Biochem. Soc. Trans. 2002; 30 (4): 745–748.
21. Чернов В. Н., Химичев В. Г., Бабиев В. Ф. Сывороточный МГ как показатель эндотоксикоза при острой непроходимости тонкой кишки. Хирургия 1999; 4: 43–46.
22. Тимов В. Н., Кошкина Т. И., Волкова Е. И. Миоглобин крови: диагностическое значение и методы исследования. Клини. лаб. диагностика 1993; 3: 3–10.
23. Margolis D. Rhabdomyolysis associated with high-dose cytarabine. Cancer Treat. Rep. 1987; 71 (12): 1325–1326.
24. Truica C. I., Frankel S. R. Acute rhabdomyolysis as a complication of cytarabine chemotherapy for acute myeloid leukemia: case report and review of literature. Am. J. Hematol. 2002; 70 (4): 320–323.
25. Переводчикова Н. И. (ред.) Химиотерапия опухолевых заболеваний. Краткое руководство. М.; 2000.
26. Miller A. B., Hoogstraten B., Staquet M., Winkler A. Reporting results of cancer treatment. Cancer 1981; 47 (1): 207–214.
27. Knochel J. P., Schlein E. M. On the mechanism of rhabdomyolysis in potassium depletion. J. Clin. Invest. 1972; 51 (7): 1750–1758.
28. Hund E. Myopathy in critically ill patients. Crit. Care Med. 1999; 27 (11): 2544–2547.
29. Motomura M. Critical illness polyneuropathy and myopathy. Rinsho Shinkeigaku. 2003; 43 (11): 802–804.
30. Burnham E. L., Moss M., Ziegler T. R. Myopathies in critical illness: characterization and nutritional aspects. J. Nutr. 2005; 135 (7): 1818–1823.

Поступила 25.03.09

22nd ESICM Annual Congress

October, 11–14, Austria, Vienna

www.esicm.org

Vienna2009@esicm.org

CSA Fall Hawaiian Seminar

October, 26–30, Poipu Beach, Kauai

www.csahq.org

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

October, 29, Glasgow, UK

www.aagbi.org/events/acthtm

info@aagbi.org

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

November, 4, Nottingham, UK

www.aagbi.org/events/act.htm

info@aagbi.org

AAGBI Regional Core Topics Programme 2009

November, 25, Nottingham, UK

www.aagbi.org/events/act.htm

info@aagbi.org