

МАСОЛИТИН Сергей Викторович

**ПРИМЕНЕНИЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНЫХ МЕТОДОВ
ДЕТОКСИКАЦИИ У БОЛЬНЫХ С РАБДОМИОЛИЗОМ
ТОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА, ОСЛОЖНЕННОГО
ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология
(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России

Научный руководитель:

Проценко Денис Николаевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ФДПО «РНИМУ им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, директор ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный клинический центр “Коммунарка”» Департамента здравоохранения города Москвы» (ГБУЗ «ММКЦ “Коммунарка” ДЗМ»)

Официальные оппоненты:

Хорошилов Сергей Евгеньевич – д.м.н., заведующий отделением гемодиализа федерального государственного бюджетного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации

Громова Елена Георгиевна – д.м.н., врач отделения реанимации и интенсивной терапии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация:

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет медицины» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» ____ 2024 года в __:__ часов на заседании диссертационного совета 21.1.044.01 при ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117977, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по адресу: 117977, г. Москва, ул. Б. Серпуховская, дом 27 и на сайте www.vishnevskogo.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2024 года.

Ученый секретарь диссертационного совета:

доктор медицинских наук

Сапелкин Сергей Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Рабдомиолиз является одной из наиболее распространенных причин развития тяжелого острого повреждения почек (ОПП) среди пациентов токсикологического профиля, что обусловлено массивным высвобождением продуктов миолиза, попаданием их в системный кровоток и формированием токсемии различной степени выраженности (Кузнецов О. А., 2021; Донской Д. Н., 2021; Baeza-Trinidad R. et al., 2015; Chavez L. 2016). ОПП, в свою очередь, существенно осложняет течение основного патологического процесса и приводит к значительному ухудшению прогноза у данной категории пациентов, увеличению продолжительности их пребывания в стационаре, а также сроку лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (Esposito P. et al., 2018; Michelsen J. et al., 2019; Кутепов Д. Е. 2020). Данные обстоятельства указывают на безусловную актуальность вопроса предупреждения и лечения ОПП при рабдомиолизе.

Высокую значимость рассматриваемой проблеме придает распространенность рабдомиолиза среди пациентов с острыми экзогенными отравлениями. По данным современных авторов, от 30 до 40% лиц, поступивших в стационар с диагнозом «токсическое воздействие неуточненных веществ», имеют клинические и/или лабораторные признаки рабдомиолиза (Debelmas A. et al., 2018; Waldman W. et al., 2020; Федорова А. А., 2020; Ольхова Е. Б., 2017). При этом у 60% взрослых пациентов причиной развития рабдомиолиза является воздействие различных экзогенных токсических агентов, включая алкоголь и наркотические средства (Виллевалде С. В., 2020; Oshima Y., 2011; Prendergast V. et al., 2015; Debelmas A. et al., 2018; Waldman W. et al., 2020). Важным обстоятельством является то, что наибольшая распространенность рабдомиолиза токсического генеза наблюдается в возрастной группе от 16 до 45 лет, то есть среди лиц трудоспособного возраста, что придает проблеме повышения эффективности лечения тяжелых осложнений рабдомиолиза высокую медико-экономическую значимость (Хорошилов С. Е., 2017; Бельских А. Н., 2019; Oshima Y., 2011; Cabral V. M. I. et al., 2020).

Патогенез развития наиболее тяжелых системных осложнений рабдомиолиза, к которым, в первую очередь, относится ОПП, связан с формированием выраженной эндогенной интоксикации (ЭИ). Ведущими факторами ЭИ при рабдомиолизе являются продукты деструкции миоцитов, которые при попадании в системный кровоток оказывают повреждающее воздействие на канальцевый аппарат почек (Кузнецов О. А и др., 2021). Таким образом, патогенетически обоснованным способом предупреждения развития и прогрессирования ОПП при рабдомиолизе представляется применение методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД), позволяющих существенно снизить выраженность эндогенной интоксикации за счет элиминации из внутренней среды организма широкого спектра токсинов.

В современной литературе описаны случаи успешного использования различных методик ЭКД в составе интенсивной терапии рабдомиолиза, осложненного развитием ОПП, наиболее эффективными из которых являются

группа методов, относящихся к заместительной почечной терапии (ЗПТ) (гемодиализ, гемофильтрация, гемодиофильтрация), а также селективная гемосорбция, получившая распространение в клинической практике относительно недавно (Кутепов Д. Е. и др., 2021; Бельских А. Н. и др., 2019; Donati G. et al., 2021; Scharf C. et al., 2021). Однако к настоящему времени отсутствуют данные, позволяющие сопоставить эффективность применения различных методик ЭКД и их комбинаций и создать оптимальный алгоритм применения ЭКД при рабдомиолизе токсического генеза, осложненным ОПП, что обуславливает высокую научную и практическую актуальность данного исследования.

Цель исследования: улучшение результатов лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом за счет предупреждения прогрессирования острого почечного повреждения путем применения различных методов экстракорпоральной детоксикации.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность отсроченного применения изолированной гемодиофильтрации (ГДФ) по неотложным показаниям на фоне применения комплексной интенсивной терапии

2. Изучить эффективность раннего применения комбинированной экстракорпоральной детоксикации в виде гемодиофильтрации и селективной гемоперфузии.

3. Оценить эффективность раннего применения изолированной гемодиофильтрации.

4. Изучить эффективность раннего применения изолированной селективной гемоперфузии (СГ) с дальнейшим применением гемодиофильтрации по неотложным показаниям

5. Сравнить полученные результаты и предложить наиболее эффективный алгоритм применения экстракорпоральной детоксикации в составе интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек.

Объект и предмет исследования

Объектом исследования являются современные методы экстракорпоральной детоксикации, к которым относятся гемодиофильтрация и селективная гемоперфузия.

Предмет исследования – эффективность раннего применения современных методов экстракорпоральной детоксикации для лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек.

Научная новизна

На основании результатов клинического исследования продемонстрировано, что возникновение острого повреждения почек является наиболее тяжелым осложнением токсического рабдомиолиза, развитие которого значительно ухудшает исходы, обуславливает существенное повышение госпитальной летальности, сроков интенсивной терапии и продолжительности лечения пациентов в стационаре.

Впервые выявлена и продемонстрирована прямая зависимость летальности, сроков интенсивной терапии и продолжительности лечения пациентов в стационаре от состава и особенностей применения методов экстракорпоральной детоксикации.

Доказано, что раннее включение экстракорпоральной детоксикации в состав интенсивной терапии токсического рабдомиолиза позволяет существенно снизить выраженность и прогрессирование острого почечного повреждения, что позволило улучшить результаты лечения.

Показано, что данный профилактический и лечебный эффект является результатом снижения выраженности эндогенной интоксикации, как одного из основных патогенетических факторов развития острого повреждения почек при токсическом рабдомиолизе.

Впервые доказано, что раннее применение комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации, в состав которой входят селективная гемоперфузия и гемодиализация, позволяет значительно улучшить результаты лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, на основании уровня маркеров эндогенной интоксикации и маркеров острого почечного повреждения.

Практическая значимость работы

Разработан, обоснован и внедрен в практику алгоритм раннего применения комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации, в состав которой входят селективная гемоперфузия и гемодиализация. Установлено, что включение данного алгоритма в состав интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, позволяет значительно снизить выраженность эндогенной интоксикации и, как следствие, предотвратить развитие тяжелого острого повреждения почек и сопутствующих декомпенсированных нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния.

Показано, что использование алгоритма раннего применения комбинированной методики экстракорпоральной детоксикации в составе комплексного лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, позволило снизить летальность в 2 раза, срок стационарного лечения – на 8,5 суток, срок лечения в ОРИТ – на 7 суток.

Положения, выносимые на защиту

1. Острое повреждение почек является одним из наиболее тяжелых осложнений токсического рабдомиолиза. Прогрессирование развития острого почечного повреждения, требующее применения заместительной почечной терапии по неотложным показаниям, обуславливает значительное увеличение госпитальной летальности и сроков лечения пациентов в стационаре.

2. Раннее применение методов экстракорпоральной детоксикации, по сравнению с использованием в качестве детоксикации только инфузионной терапии и форсированного диуреза, приводит к значительному снижению частоты развития и выраженности тяжелого острого повреждения почек и, как следствие, продолжительности заместительной почечной терапии. Данные методы следует включать в состав комплексной интенсивной терапии на раннем

этапе с целью нивелирования выраженности эндогенной интоксикации как основного патогенетического фактора развития острого почечного повреждения.

3. Результаты раннего включения методов экстракорпоральной детоксикации в состав интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек, зависят от состава используемых методик. Наиболее эффективным является комбинированное применение селективной гемоперфузии и гемодиализации, приводящее к наиболее благоприятным исходам, что обусловлено более выраженным лечебно-профилактическим воздействием.

4. Включение алгоритма раннего комбинированного применения методов экстракорпоральной детоксикации в состав комплексного лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, является эффективным средством предупреждения прогрессирования почечной недостаточности, что позволяет избежать развития неблагоприятных исходов. Применение данного алгоритма приводит к существенному снижению госпитальной летальности, сроков пребывания пациентов в стационаре и в отделении реанимации и интенсивной терапии.

Практическая реализация результатов работы

Основные результаты проведенного исследования внедрены в клиническую практику отделений реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова», ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина», ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка». Основные научные положения работы используются в лекционном и учебном материале на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФДПО «РНИМУ им Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Апробация работы

Результаты проведенных исследований были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях и симпозиумах: рабочая встреча № 15 «Сообщества Анестезиологов-реаниматологов Столицы» (Москва, 18.12.2021). и XIX Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 18.05.2022).

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 140 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы. Список литературы включает 194 источника, в том числе 148 работ иностранных авторов и 46 отечественных. Работа иллюстрирована 23 рисунками, 23 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

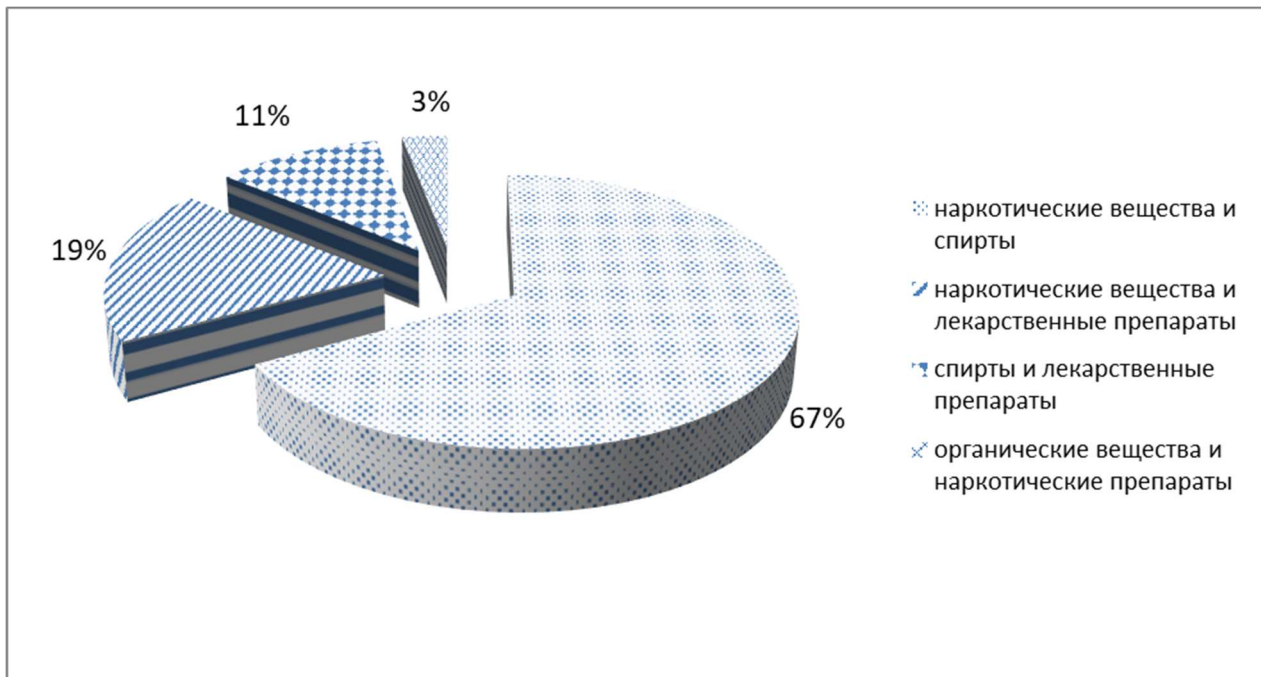
Характеристика больных

В проспективное рандомизированное мультицентровое исследование включены 98 пациентов в возрасте от 18 до 55 лет (медиана возраста составила 32 года), в том числе 24 женщины (24,5%) и 74 мужчины (75,5%), лечившихся в отделении реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и ГКБ им. С. С. Юдина г. Москвы, с 2017 по 2020 гг. с диагнозом «токсический рабдомиолиз» (Таблица 1).

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

<i>Возраст, лет</i>	<i>Мужчины</i>	<i>Женщины</i>	<i>Всего (%)</i>
18–20	6	2	8 (8,2)
21–30	21	10	31 (31,6)
31–40	33	8	41 (41,8)
41–50	20	3	13 (13,2)
50–55	4	1	5 (5,1)
Всего	74	24	98

Всем пациентам при поступлении в стационар проводили тщательный сбор анамнестических данных, позволяющих выявить факт наличия отравления и верифицировать предполагаемый токсин, а также установить факт длительной утраты сознания в качестве важнейшего фактора развития синдрома позиционного сдавления. Осуществляли физикальный осмотр, направленный на выявление признаков острой экзогенной интоксикации и мышечного повреждения (отек, боль). Проводили полный комплекс мероприятий лабораторной диагностики, позволяющий установить этиологический фактор отравления (химико-токсикологическое исследование биологических сред). Токсические вещества, воздействие которых привело к развитию рабдомиолиза, были разнообразными (Рисунок 1).

**Рисунок 1** – Распределение этиологических факторов комбинированной экзогенной интоксикации у пациентов с рабдомиолизом

В подавляющем большинстве случаев отравления носили комбинированный характер: наркотические вещества и спирты, наркотические вещества и лекарственные препараты, спирты и лекарственные препараты, органические вещества и наркотические препараты. В структуре отравлений наркотическими препаратами (Рисунок 2) ведущее место занимали амфетамин – 28 человек (32%), метадон – 24 пациента (28%), мефедрон – 18 пациентов (21%), героин – 5 пациентов (5%), морфин и его производные – 3 человека (4%), эфедрон – 3 пациента (4%), психоцин – 3 пациента (4%), каннабиноиды – 2 пациента (2%).

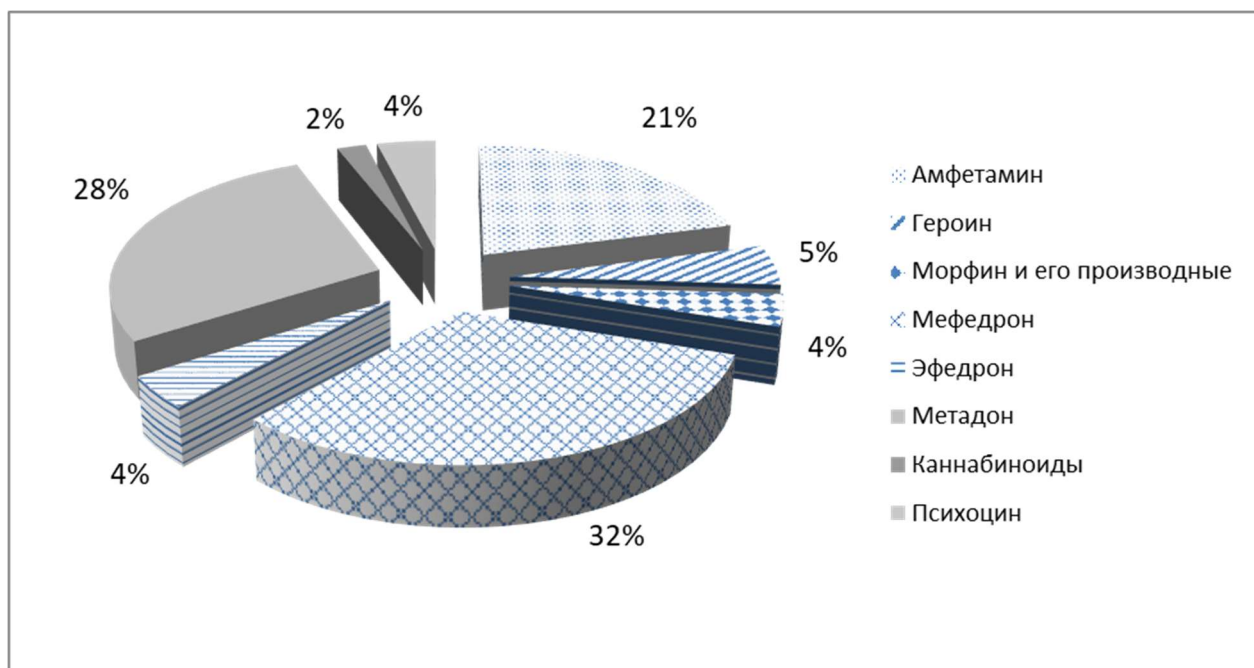


Рисунок 2 – Структура отравлений наркотическими препаратами

Среди отравлений спиртами (Рисунок 3) преобладал этанол (72 пациента), на его долю приходилось 94%. Также в ряде случаев диагностировали интоксикации изопропиловым спиртом (3 пациента [3%]), муравьиным спиртом (1 пациент [2%]) и салициловым спиртом (1 пациент).

Среди структуры отравлений лекарственными препаратами (Рисунок 4) у 11 (39%) пациентов определен клофелин, у 10 (35%) пациентов – фенобарбитал, у 4 (16%) пациентов – дономил, у 2 (5%) пациентов – кодеин, у 2 (5%) пациентов – клонидин.

В структуре интоксикаций органическими веществами преобладало отравление ацетоном (2 пациента), на долю которого приходилось 66,7% случаев. У 33,3% пациентов было диагностировано отравление уксусной кислотой (1 пациент).

Критериями развития токсического рабдомиолиза являлись: факт наличия острого экзогенного отравления по данным клинических и лабораторных методов исследования; наличие клинических признаков рабдомиолиза: мышечная боль, отек мышц, потемнение мочи; повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК) в крови более 1000 ЕД/л; миоглобинурия и повышение уровней миоглобина и аминотрансфераз крови.

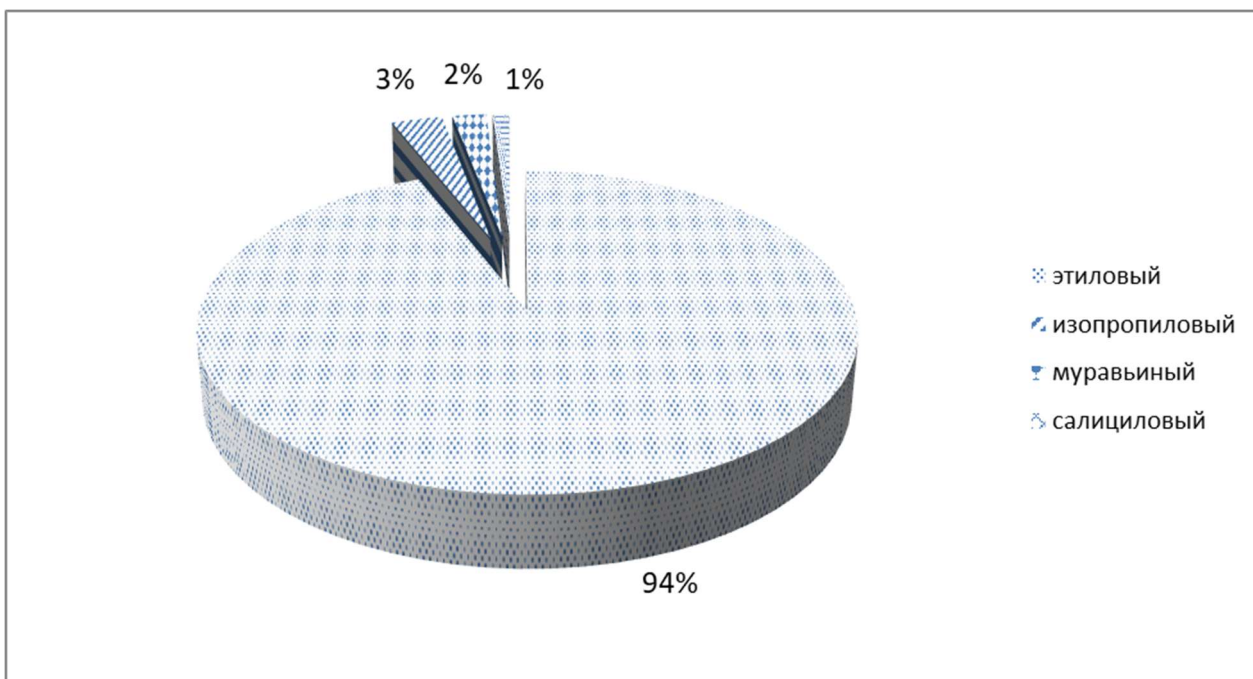


Рисунок 3 – Структура отравлений различными спиртами у исследуемых пациентов

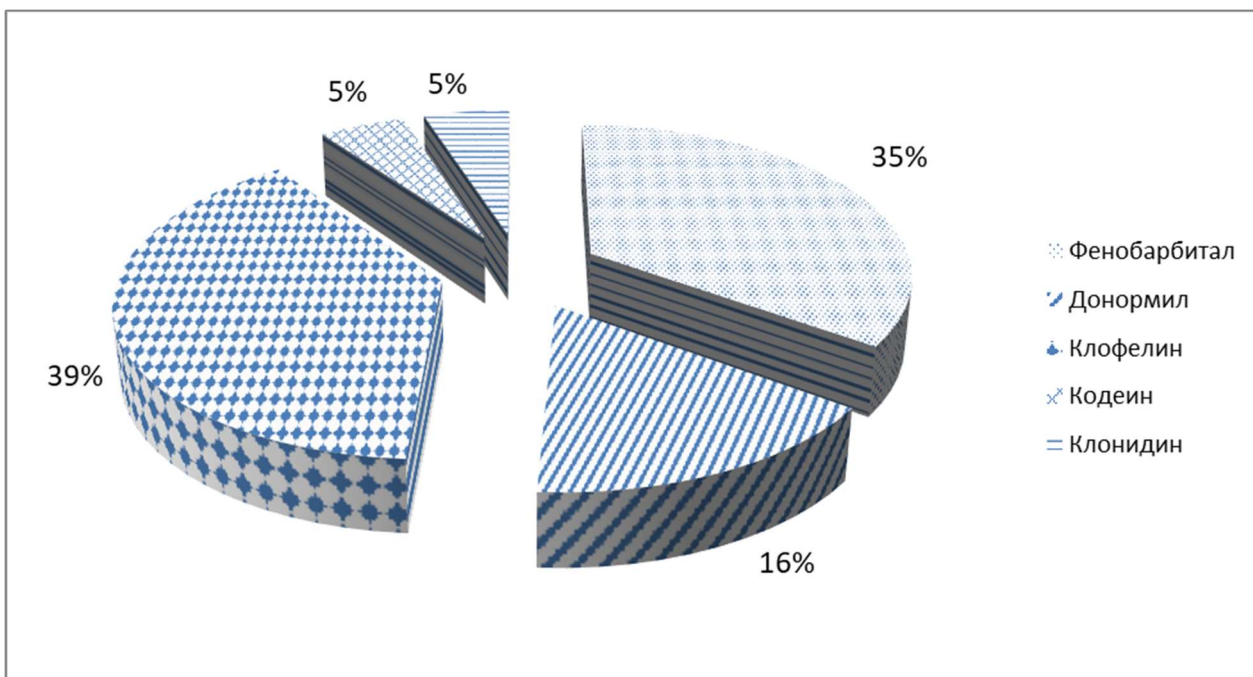


Рисунок 4 – Частота случаев отравления различными медикаментозными препаратами

Критериями включения пациентов в исследование были:

- 1) подтвержденный факт острого экзогенного отравления (по данным анамнеза, клинического и химико-токсикологического исследований);
- 2) развитие рабдомиолиза с повышением КФК крови более 1000 ЕД/л;
- 3) наличие признаков ОПП.

Критериями исключения больных из исследования считали:

- 1) токсический рабдомиолиз, не осложнившийся развитием ОПП;
- 2) КФК крови менее 1000 ЕД/л;
- 3) хронические заболевания мышц (воспалительные миопатии, мышечные дистрофии и др.);
- 4) противопоказания к проведению ЭКД (продолжающееся кровотечение, агональное состояние).
- 5) возраст менее 18 лет.

Для проведения исследования были отобраны 98 пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, проведение базовой интенсивной терапии которым в течение 12–24 часов не привело к регрессированию признаков почечного повреждения. В качестве маркеров неэффективности стартовой консервативной терапии в указанный период времени рассматривали отсутствие снижения уровня креатинина, миоглобина, цистатина С в крови и KIM-1 в моче по сравнению с исходными показателями и/или сохранение темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/час с ростом степени повреждения по классификации KDIGO.

Через сутки от момента поступления и проведения комплексной интенсивной терапии пациенты были рандомизированы методом «слепых» конвертов на 4 группы, по методу проведения экстракорпоральной детоксикации.

В 1-ю группу (контроль) были включены 28 пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, базовая интенсивная терапия которым в течение первых суток после поступления в ОРИТ не сопровождалась снижением выраженности почечного повреждения. Больным 1-й группы продолжали проведение консервативной интенсивной терапии до купирования признаков ОПП или до развития выраженной почечной недостаточности, непосредственно угрожающей жизни пациента, признаками развития которой считали:

- снижение темпа диуреза ниже 0,3 мл/кг/час в течение 24 часов и более или анурии в течение 12 часов и более;
- критическая гиперкалиемия – уровень калия крови более 6,5 ммоль/л, с ЭКГ-признаками гиперкалигемии;
- выраженная уремия с повышением уровня мочевины крови более 40 ммоль/л;
- тяжелый метаболический ацидоз (рН менее 7,15), не купирующийся при проведении инфузионной терапии, направленной на коррекцию КОС.

При появлении абсолютных показаний применяли ЗПТ в режиме продленной гемодиализации (ПГДФ). ЗПТ потребовалось 21 пациенту из 1-й группы, что составило 77,5%. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ пациентов 1-й группы до начала проведения ГДФ составила 49 (43; 56) часов.

Во вторую группу вошли 29 пациентов, которым применили комбинированную методику ЭКД, включающую последовательное или одновременное выполнение селективной гемоперфузии (СГ) и гемодиализации (ГДФ). Выбор данной тактики ЭКД был основан на предположении об эффективности суммации детоксикационных потенциалов различных методик, основанных на разных физических принципах. Среднее

значение времени от поступления в ОРИТ до начала ЭКД пациентам 2-й группы составило 19 (17; 25) часов.

В состав третьей группы включены 24 пациента с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. Данным пациентам в качестве метода активной детоксикации, направленного на предупреждение прогрессирования почечного повреждения, применяли ГДФ на ранних стадиях развития ОПП. Медиана времени от поступления пациентов 3-й группы в ОРИТ до начала ГДФ составила 20 (17; 26) часов.

Четвертую группу составили 17 пациентов, при лечении которых в составе комплексной интенсивной терапии применяли СГ. Проведение СГ больным данной группы выполняли с целью обеспечения активной детоксикации и нефропротекции на ранних стадиях прогрессирования ОПП. Медиана времени от поступления пациентов данной группы в ОРИТ до проведения СГ составила 22 (19; 27) часа.

Средняя продолжительность от момента отравления до госпитализации в ОРИТ среди исследуемых пациентов составила 24,2 (19,3; 27,4) часа и не имела статистически значимых различий между группами ($p > 0,05$).

В ходе исследования выполняли сравнительный анализ динамики широкого спектра клинических и лабораторных показателей между пациентами каждой из групп (креатинин, миоглобин, цистатина С в крови и КИМ-1 в моче, гемодинамические и респираторные параметры, сроки восстановления функции почек, баллы по шкалам SOFA и APACHE II), а также сроков нахождения в ОРИТ и в стационаре, частоты летальных исходов.

Методы исследования

В ходе исследования больным с токсическим рабдомиолизом проводили всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование с проведением сравнительного анализа данных параметров между пациентами разных групп. Изучение широкого спектра клинических и лабораторных показателей проводили при поступлении пациентов в ОРИТ, в ходе динамического наблюдения во время проведения интенсивной терапии, а также до и после операций ЭКД.

Тяжесть состояния пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии оценивали по шкале APACHE II, степень выраженности органной дисфункции – по шкале SOFA. Динамику тяжести общего состояния и выраженности органной недостаточности оценивали по шкале SOFA ежедневно.

Каждому из больных, которые были включены в исследование, выполняли комплекс мероприятий, направленных на осуществление своевременной диагностики ОПП с определением его стадии по классификации KDIGO при поступлении в ОРИТ и ежедневно в порядке динамического наблюдения. Мониторинг течения ОПП у пациентов с рабдомиолизом проводили путем исследования почасового темпа диуреза и динамики уровней мочевины и креатинина в крови. Учитывая тот факт, что на фоне развития рабдомиолиза уровень креатинина в большинстве случаев повышен вследствие метаболизма креатина, высвобождающегося при деструкции миоцитов, в качестве более

достоверных маркеров снижения СКФ и развития ОПП применяли исследование цистатина С в крови и КИМ-1 в моче.

Всем пациентам в круглосуточном режиме выполняли мониторинг функций витальных органов и систем: неинвазивное измерение артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), сатурации кислорода в венозной (SvO_2) и артериальной (SaO_2) крови, показателей газового состава артериальной и венозной крови, водно-электролитного баланса (ВЭБ) и кислотно-основного состояния (КОС). С целью оценки выраженности рабдомиолиза ежедневно проводили исследование уровня КФК и миоглобина в крови. В ходе статистического анализа учитывали худший показатель, зарегистрированный в течение суток.

В ежедневном режиме проводили оценку биохимического анализа крови: общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, амилаза, АсАТ, АлАТ, глюкоза, креатинин, мочевины, холестерин, лактатдегидрогеназа, кретинфосфокиназа. Показателей системы гемостаза с определением фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени крови (АЧТВ), протромбинового времени и международного нормативного отношения (МНО). При определении уровней миоглобина и цистатина С в крови применяли турбидиметрический аналитический метод. В основе метода используется классическая реакция антиген-антитело. При взаимодействии полученного образца плазмы (антиген) с реактивом (готовые антитела R1/R2) образуются иммунные комплексы, которые методом спектрофотометрии определяются на анализаторе (взаимодействие светового излучения с частицами в растворе). В обоих случаях пациентам выполнялся забор цельной крови в объеме 10 мл. Образцы полученной крови центрифугировали со скоростью 4000 оборотов в мин. Полученные образцы сыворотки в пробирках помещали в иммунохимический анализатор Olympus AU 2700 (Olympus, США). С целью определения уровня миоглобина использовали реактивы фирмы Beckman Coulter (США), при исследовании цистатина С – реактив фирмы BioVendor (США). Для определения концентрации КИМ-1 в моче использовали метод иммуноферментного анализа с применением реактива Human TIM-1/KIM-1/HAFCR Quantikine ELISA Kit. Итоговые результаты анализов получали в количественном отображении.

С целью определения локализации и характера поражения мышечных массивов, применяли ультразвуковое исследование (УЗИ) и спиральную компьютерную томографию (КТ).

Полученные в результате исследования данные, представлены как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). С целью характеристики нормальности распределения данных использовали метод Колмогорова – Смирнова. Для проверки статистических гипотез, учитывая небольшое число наблюдений в группах, применяли непараметрические критерии Манна – Уитни и Краскела – Уоллиса. С целью выявления различий качественных признаков между выборками использовали точный критерий Фишера. Для определения достоверности изменений признаков при наблюдении в динамике применяли критерий Уилкоксона. В качестве критического уровня статистической значимости

рассматривали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p = 0,05$). Статистическую обработку данных выполняли с использованием программы статистического анализа SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc.).

Характеристика методов экстракорпоральной детоксикации

В составе интенсивной терапии, применяли различные методы экстракорпоральной детоксикации: селективную гемоперфузию (СГ) и гемодиализацию (ГДФ).

Операции СГ выполняли в качестве самостоятельного метода ЭКД или непосредственно перед проведением ГДФ. Применяли аппарат Multifiltrate (Fresenius Medical Care, ФРГ) в режиме гемоперфузии (НР). При этом применяли одно из следующих устройств: Cytosorb® (CytoSorbents, США), Эфферон ЦТ (Эфферон, Россия), Десепта («Биотех-М» Россия) с использованием стандартного картриджа «multiFiltrateCassette» (Fresenius Medical Care, ФРГ). Скорость кровотока при проведении СГ составляла от 100 до 150 мл/мин, продолжительность операции – от 4 до 8 часов.

ГДФ проводили в режиме постдилюции с помощью гемопротектора 5008S (Fresenius Medical Care, ФРГ). Применяли кровопроводящие магистрали AV-Set-ONLINE plus 5008, сухой бикарбонатный концентрат Bibag® 5008-650 g, кислотный концентрат AC-F 313/1. В качестве массообменного устройства использовали высокопроницаемые гемофильтры FX800HDF или FX1000HDF (B. Braun Avitum AG, ФРГ). Площадь поверхности мембраны составляла 1,8 или 2,0 м². При проведении ГДФ применяли следующие параметры: скорость кровотока 250–300 мл/мин, поток диализата 500–600 мл/мин, скорость ультрафильтрации зависела от выраженности гипергидратации и составляла от 100 до 1000 мл/час. ГДФ проводили в интермиттирующем режиме, продолжительность операций составляла 4–6 часов. Операции проводили ежедневно или через день, до восстановления почечной функции. Пациентам с нестабильной гемодинамикой операции ГДФ проводили в продленном режиме с помощью аппарата MultiFiltrate (Fresenius Medical Care). Применяли стандартный набор картриджа «Kit-8», с высокопроницаемым гемофильтром AV1000S, с площадью поверхности 1,8 м². Скорость кровотока 200 до 300 мл/мин. Суммарная скорость потока диализата и субституата (доза заместительной почечной терапии) 30–40 мл/кг в сутки. Продолжительность ПГДФ составляла от 10 до 20 часов. При проведении ЭКД применяли стандартные бикарбонатные растворы, официального приготовления в двухкомпонентной упаковке объемом 5000 мл. Антикоагуляция осуществлялась продленной инфузией гепарина 500–1000 ЕД/час, под контролем АЧТВ с целевыми значениями 70–90 сек. Для обеспечения сосудистого доступа при проведении ЭКД применяли двухпросветные перфузионные катетеры Medcomp Duo-Flow™ ХТР (Medcomp Inc., США) и CU-25122-F (Arrow, США), установленные в одну из центральных вен.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Анализ динамики лабораторных маркеров рабдомиолиза

В качестве важного показателя снижения выраженности эндогенной интоксикации, вызванной рабдомиолизом, на фоне проводимой комплексной

интенсивной терапии мы оценивали изменения концентрации миоглобина и КФК в крови. Результаты анализа динамики миоглобина крови у пациентов в исследуемых группах с 1-е по 3-е сутки в ОРИТ представлены в Таблице 2.

Таблица 2 – Динамика показателей концентрации миоглобина в крови в течение первых трех суток интенсивной терапии

Группа	Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л	Миоглобин на 3-и сутки, мкг/л	Степень снижения, %	p
1 (n = 28)	1025,3 (859; 1112,3)	986,2 (824; 1093,6)	3,8	0,1390
2 (n = 29)	1316 (1062,1; 1405,5)	843 (754,3; 1112,9)	35,9	0,0141
3 (n = 24)	1195 (739; 1443,75)	912,3 (731,25; 971,5)	23,7	0,0376
4 (n = 17)	1185 (842; 1297,6)	1023,3 (712; 1214)	13,6	0,0570

Примечание – p – статистическая значимость различий; Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля

Внутригрупповая динамика с 1-е по 3-е сутки продемонстрировала, что наиболее выраженное снижение уровня миоглобина имеется у пациентов 2-й группы (35,9%), у которых применяли комбинированную тактику ЭКД ($p = 0,014$). Вторым по скорости редукции данного показателя стал результат в 3-й группе (23,7%) на фоне проведения ГДФ ($p = 0,037$). Применение гемосорбции у пациентов 4-й группы сопровождалось снижением концентрации миоглобина в крови на 13,6% и не носило статистически значимых различий ($p = 0,057$). Наименьшее снижение выраженности миоглобинемии наблюдалось в группе консервативной терапии (3,8%), которое также не являлось статистически значимым ($p = 0,139$).

Анализ дальнейшей динамики снижения концентрации миоглобина с 1-х по 7-е сутки лечения на фоне применения разных методов ЭКД представлена в Таблице 3.

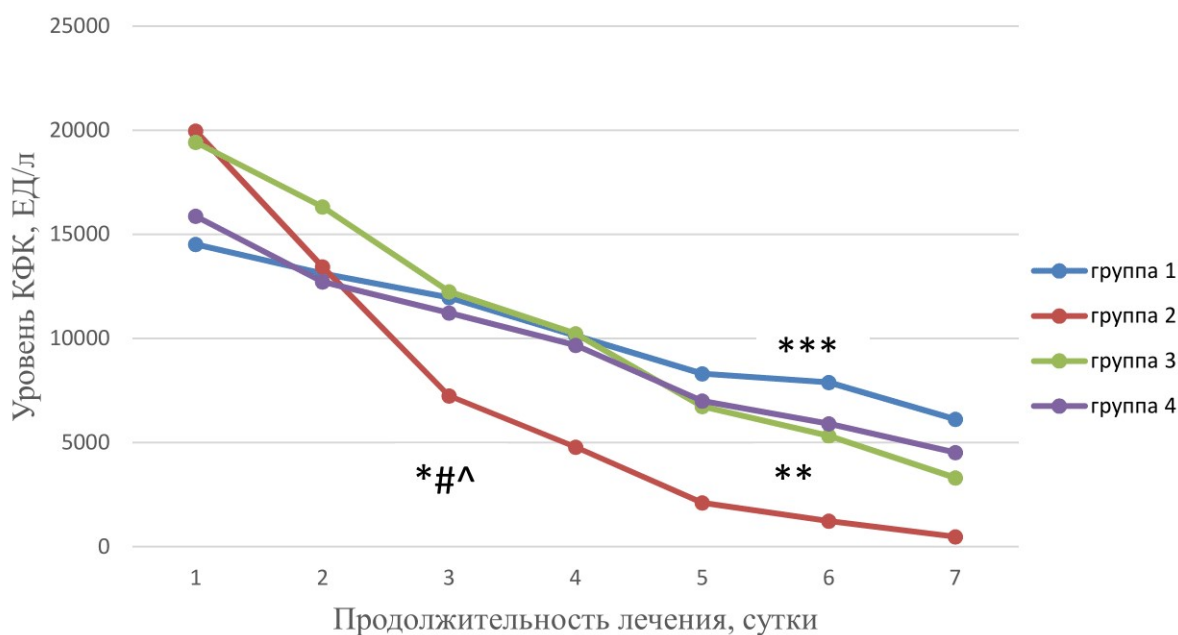
Таблица 3 – Динамика показателей концентрации миоглобина в крови с первых по седьмые сутки интенсивной терапии

Группа	Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л, Me (25; 75)	Миоглобин на 7-е сутки, мкг/л, Me (25; 75)	Степень снижения, %	p
1 (n = 28)	1025,3 (859; 1112,3)	756 (643,2; 861,2)	26,3	0,0312
2 (n = 29)	1316 (1062,1; 1405,5)	158,3 (92,4; 220) *	88,0	0,0061
3 (n = 24)	1195 (739; 1443,75)	318 (217,1; 416,8) # **	73,4	0,0090
4 (n = 17)	1185 (842; 1297,6)	568,1 (442; 678) ^ *** +	52,1	0,0133

Примечание – p – статистическая значимость различий; Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия между группами 2 и 3; *** – статистически значимые различия между группами 2 и 4; + – статистически значимые различия между группами 3 и 4

Закономерное статистически значимое снижение концентрации миоглобина в течение первой недели лечения наблюдалось во всех исследуемых группах ($p < 0,05$). При этом скорость снижения существенно различалась между всеми исследуемыми группами. Наиболее значительная редукция миоглобинемии наблюдалась во 2-й группе (88,0%), наименьшая – в группе 1 (26,3%). Данное обстоятельство отражает разницу детоксикационного потенциала методов. Несмотря на положительную внутригрупповую динамику снижение концентрации миоглобина к 3-м суткам терапии, проведенный анализ внутригрупповых различий продемонстрировал отсутствие достоверных различий между группами ($p > 0,05$): для группы 1 и 2 ($p = 0,272$), для группы 2 и 3 ($p = 0,196$), для группы 3 и 4 ($p = 0,116$). Однако на 7-е сутки терапии наблюдается статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 2 ($p = 0,0012$), для группы 1 и 3 ($p = 0,0031$), для группы 1 и 4 ($p = 0,038$). Также достоверно отличались между собой группы 2 и 3 ($p = 0,0024$), группы 2 и 4 ($p = 0,0013$), группы 3 и 4 ($p = 0,029$). Таким образом проведенный анализ продемонстрировал наилучшие результаты в группе, комбинированной экстракорпоральной детоксикации по отношению к другим группам терапии.

В ходе проведения исследования установлено, что достоверно наиболее выраженная динамика снижения уровня КФК в течение первой недели интенсивной терапии была характерна для пациентов 2-й группы (Рисунок 5). Наименьшая степень редукции данного показателя отмечена в 1-й группе.



Примечание – * – статистически значимые различия (между уровнями КФК крови во 2-й и в 1-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; # – статистически значимые различия между уровнями КФК крови во 2-й и 3-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия между уровнями КФК крови во 2-й и 4-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ** – статистически значимые различия между уровнями КФК крови в 1-й и 4-й группах в период 6-х и 7-х суток; *** – статистически значимые различия между уровнями КФК крови в 1-й и 3-й группах в период 6-х и 7-х суток

Рисунок 5 – Динамика уровня КФК крови в исследуемых группах в течение первой недели интенсивной терапии

Анализ динамики лабораторных маркеров ОПП

Важным параметром, отражающим течение ОПП, являлась динамика изменения концентрации КИМ-1 в моче у пациентов в исследуемых группах. В Таблице 4 приведены данные, характеризующие динамику концентрации КИМ-1 с первых по третьей сутки лечения в исследуемых группах. При этом если для групп 2 и 4 указанные изменения характеризуют результаты применения операций ЭКД (или их комбинации), то в 1-й группе оценка данного показателя в динамике отражала эффективность стандартной консервативной интенсивной терапии.

Таблица 4 – Динамика показателей концентрации КИМ-1 в моче в течение первых трех суток проведения интенсивной терапии

Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	КИМ-1 на 3-и сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Степень изменения, %	<i>p</i>
1 (n = 28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,82 (0,71; 0,91)	+15,5	0,0472
2 (n = 29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,54 (0,37; 0,75) *	-47,1	0,0107
3 (n = 24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,57 (0,44; 0,79) #	-39,4	0,0212
4 (n = 17)	0,83 (0,55; 1,07)	0,69 (0,5; 0,87)	-16,9	0,0490

Примечание – *p* – статистическая значимость различий; Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия между группами 1 и 3

Проведенный анализ продемонстрировал в 1-й группе рост концентрации КИМ-1, несмотря на проведение мероприятий стандартной интенсивной терапии, что достоверно свидетельствует о прогрессировании острого повреждения почек ($p = 0,047$). Напротив, для пациентов 2–4-й групп было характерно значимое снижение уровня данного показателя на 47,1%, 39,4% и 16,9% соответственно ($p < 0,05$). Проведенный межгрупповой анализ концентрации маркера почечного повреждения на 3-е сутки терапии, продемонстрировал статистически значимые различия между группами 1 и 2 ($p = 0,002$), группами 1 и 3 ($p = 0,004$). Достоверных различий между группами 1 и 4 не получено ($p = 0,051$).

Дальнейшая динамика концентрации КИМ-1 в моче на фоне применения различных подходов к проведению ЭКД представлена в Таблице 5.

Из представленных данных наибольшая динамика снижения концентрации КИМ-1 в течение первой недели наблюдалось во 2-й (на 99,0%) и в 3-й (96,8%) группах ($p = 0,0019$ и $p = 0,0041$). Наименее существенное снижение указанного показателя было характерно для пациентов 1-й группы (76,1%). Проведенный межгрупповой анализ концентрации маркера, продемонстрировал статистически значимые различия между группой консервативной терапии (группа 1) и ранней комбинированной детоксикацией (группа 2) ($p = 0,001$), группой 1 и группой 3 ($p = 0,0028$), группой 1 и 4 ($p = 0,048$). Также достоверно значимо отличались концентрации в группе 2 и

4 ($p = 0,012$), 3 и 4 ($p = 0,017$). Таким образом, полученные результаты продемонстрировали значимое преимущество метода комбинированной ЭКД перед консервативной терапией в концентрации маркеров ОПП.

Таблица 5 – Динамика показателей концентрации КИМ-1 в моче с первых по седьмые сутки проведения интенсивной терапии

Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	КИМ-1 на 3-и сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Степень изменения, %	<i>p</i>
1 (n = 28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,17 (0,1; 0,24)	76,1	0,0088
2 (n = 29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,01 (0; 0,03)*	99,0	0,0019
3 (n = 24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,03 (0,01; 0,07)#	96,8	0,0041
4 (n = 17)	0,83 (0,55; 1,07)	0,11 (0,07; 0,21) ^ ** +	86,8	0,0093

Примечание – *p* – статистическая значимость различий; Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия между группами 2 и 4; + – статистически значимые различия между группами 3 и 4

В качестве важнейшего лабораторного маркера, отражающего снижение СКФ вследствие развития ОПП при рабдомиолизе, проводили анализ динамики концентрации в крови цистатина С у пациентов в исследуемых группах. В Таблице 6 представлены изменения уровня цистатина С в течение первых трех суток лечения в ОРИТ.

Таблица 6 – Динамика показателей концентрации цистатина С в крови в течение первых трех суток проведения интенсивной терапии

Группа	Цистатин С в 1-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Цистатин С на 3-и сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Степень изменения, %	<i>p</i>
1 (n = 28)	32,8 (21,2; 41,4)	45,4 (28; 54,1)	+27,8	0,0386
2 (n = 29)	48,1 (35,3; 60)	25,7 (20,3; 31,1)*	-46,6	0,0114
3 (n = 24)	44 (33,3; 50,7)	30 (25,2; 37,3)#	-31,8	0,0401
4 (n = 17)	39 (27,2; 46,3)	35,2 (23,4; 44,1)	-9,7	0,0920

Примечание – *p* – статистическая значимость различий; Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия между группами 1 и 3

Согласно данным, представленным в Таблице 6, в 1-й группе в течение первых 3 суток интенсивной терапии отмечено достоверное повышение уровня цистатина С в крови (на 27,8%), что свидетельствует о прогрессировании ОПП в указанный период. Обратная динамика наблюдалась во 2-й и 3-й группах: уровень цистатина С в крови у пациентов, включенных в данные группы, существенно снизился (на 46,6 и 31,8%, соответственно). Данный факт указывает

на повышение показателя СКФ уже на 3-и сутки лечения. Определенная тенденция к снижению концентрации цистатина С в крови отмечена и у пациентов 4-й группы (на 9,7%). Однако, в данном случае различия не имели статистической значимости ($p = 0,092$). Анализ межгрупповых различий концентрации цистатина С продемонстрировал достоверные отличия между группами 1 и 2 ($p = 0,012$), 1 и 3 ($p = 0,026$).

Дальнейшая динамика концентрации цистатина С представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Динамика показателей концентрации цистатина С с первых по седьмые сутки интенсивной терапии

Группа	Цистатин С в 1-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Цистатин С на 7-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Степень изменения, %	p
1 (n = 28)	32,8 (21,2; 41,4)	30,3 (22; 40,9)	7,6	0,0941
2 (n = 29)	48,1 (35,3; 60)	13,2 (9,4; 19,1)*	72,6	0,0087
3 (n = 24)	44 (33,3; 50,7)	16,8 (12; 25,5)#	61,8	0,0121
4 (n = 17)	39 (27,2; 46,3)	24,1 (16,7; 33,2)^ ** +	38,2	0,0430

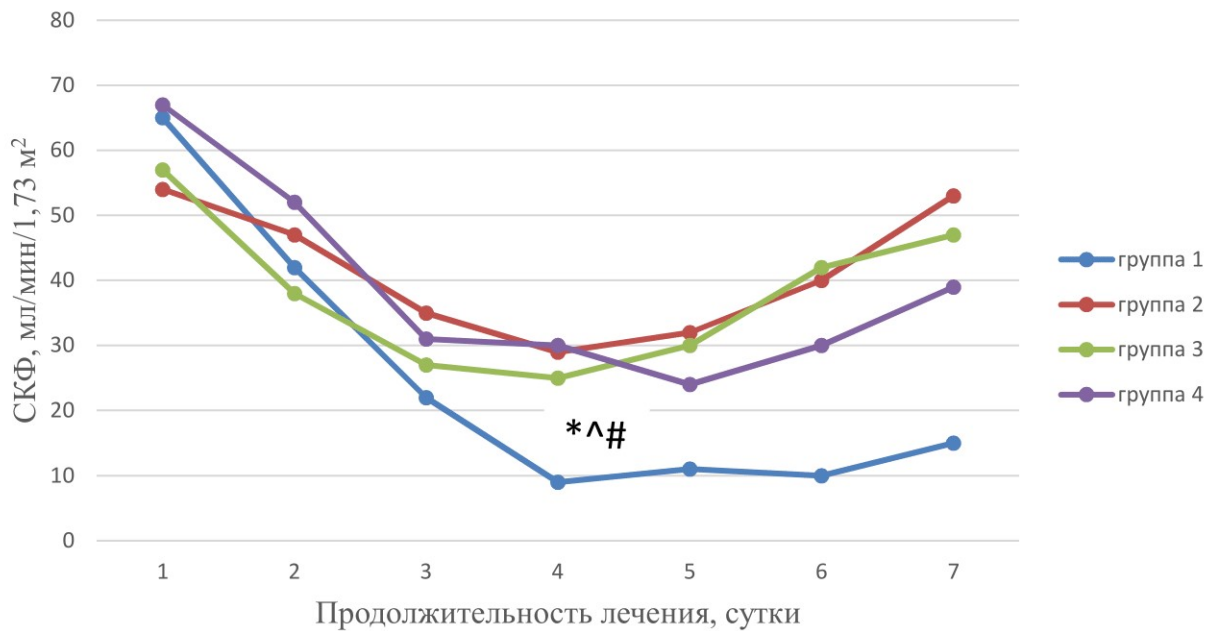
Примечание – p – статистическая значимость различий; Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия между группами 2 и 4, группами 3 и 4; + – статистически значимые различия, между группами 3 и 4

Полученные результаты продемонстрировали достоверное снижение концентрации цистатина С во 2-й (на 72,6%), 3-й (61,8%) и 4-й (38,2%) группах. В группе 1 снижение концентрации не носило достоверной разницы (7,6%). Межгрупповой анализ 7 суток продемонстрировал достоверно значимые различия между концентрациями цистатина С группы 1 и 2 ($p = 0,0012$), группами 1 и 3 ($p = 0,0023$), группами 1 и 4 ($p = 0,048$), а также группами 2 и 4 ($p = 0,025$), 3 и 4 ($p = 0,034$). Достоверных различий между группами 2 и 3 не получено ($p = 0,37$).

Полученные данные убедительно продемонстрировали значимое преимущество ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации и ранней ГДФ, перед консервативными терапиями с проведение ГДФ по неотложным показаниям в уровне концентрации маркеров ОПП.

Анализ динамики показателей функции почек

В ходе исследования проводили анализ динамики показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемого ежесуточно с помощью формулы СКД-ЕРІ по уровню концентрации цистатина С. Изменения расчетного значения СКФ в исследуемых группах в течение первых 7 суток отображены на Рисунке 6.



Примечание – * – статистически значимые различия между расчетным показателем СКФ в 1-й и 2-й группах в период с 4-е по 7-е сутки; # – статистически значимые различия между расчетным показателем СКФ в 1-й и 3-й группах в период с 4-е по 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия между расчетным показателем СКФ в 1-й и 4-й группах в период с 4-е по 7-е сутки

Рисунок 6 – Динамика расчетного показателя СКФ (по СКД-ЕРІ) в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

Важным клиническим параметром, отражающим степень выраженности ОПП и вариант его течения, является темп диуреза.

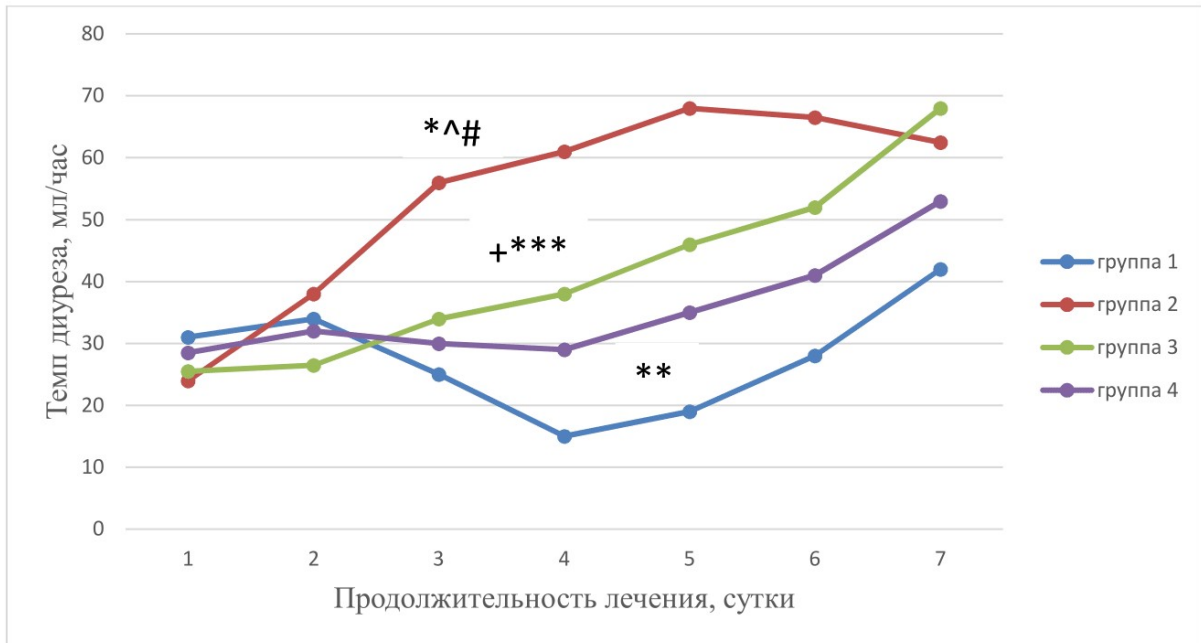
Динамика данного показателя в исследуемых группах представлена на Рисунке 7.

Опираясь на полученные данные, можно утверждать, что несколько лучшая динамика восстановления темпа диуреза наблюдалась в группах пациентов, в состав лечения которых включали ГДФ, однако наилучшие параметры были характерны для применения комбинированной методики ЭКД. Наиболее выраженное снижение темпа диуреза и низкая скорость его восстановления отмечены в группе стандартной консервативной терапии.

В 1-й группе прогрессирование ОПП с развитием неотложных показаний к проведению ЗПТ наблюдалось в 77,5%. Достоверно более низкая частота возникновения тяжелых форм ОПП, сопровождающихся появлением показаний к неотложному началу ЗПТ отмечена в 4-й группе на фоне применения ранней СГ. Среди пациентов данной группы указанный показатель составил 58,8%.

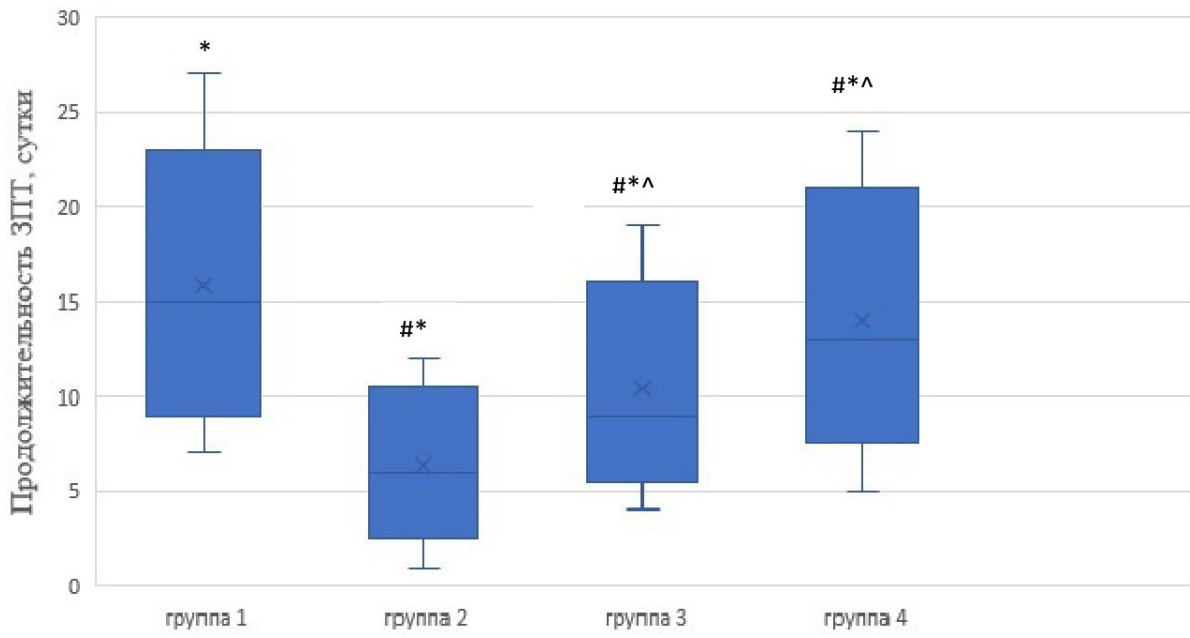
Важным показателем, отражающим скорость восстановления функции почек, рассматривали длительность проведения ЗПТ.

Результаты сравнительного анализа продолжительности ЗПТ в исследуемых группах представлены на Рисунке 8.



Примечание – * – статистически значимые различия между темпом диуреза во 2-й и 1-й группах в период с 3-й по 7-е сутки; # – статистически значимые различия между темпом диуреза во 2-й и 3-й группах в период с 3-й по 6-е сутки; ^ – статистически значимые различия между темпом диуреза во 2-й и 4-й группах в период с 3-й по 7-е сутки; ** – статистически значимые различия между темпом диуреза в 1-й и 4-й группах в период с 4-е по 7-е сутки; *** – статистически значимые различия между темпом диуреза в 3-й и 1-й группах в период с 3-й по 7-е сутки; + – статистически значимые различия между темпом диуреза в 3-й и 4-й группах в период с 4-х по 7-е сутки

Рисунок 7 – Динамика темпа диуреза в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ



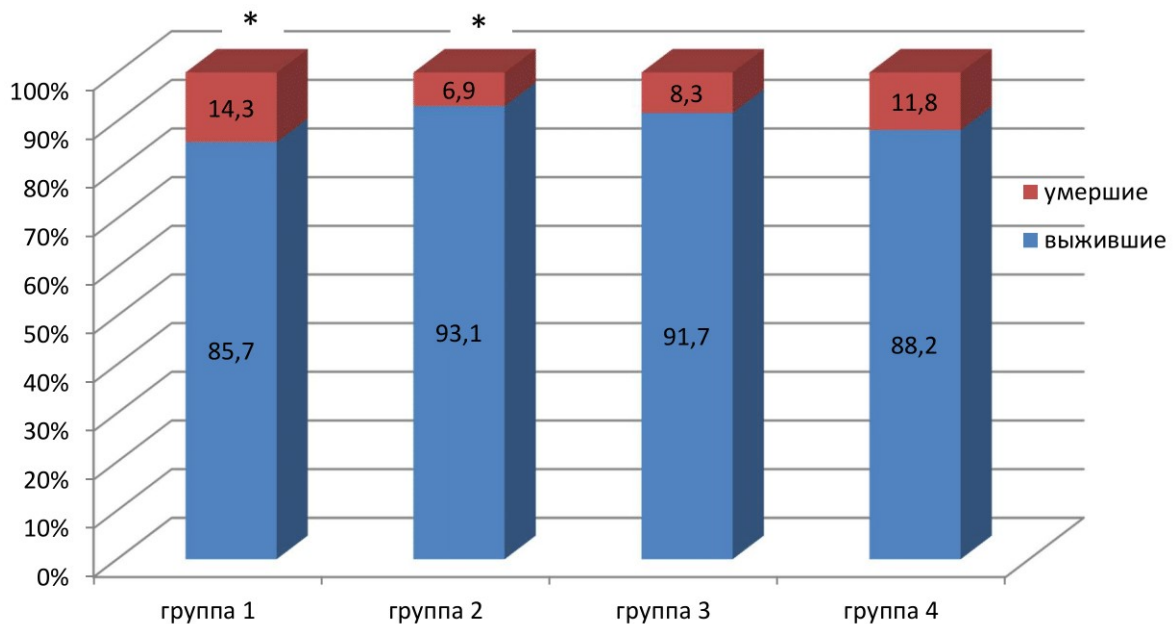
Примечание – * – статистически значимые различия между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 2-й группах, 1-й и 3-й группах, 1-й и 4-й группах; # – статистически значимые различия между продолжительностью ЗПТ во 2-й и 3-й группах, 2-й и 4-й группах; ^ – статистически значимые различия между продолжительностью ЗПТ в 3-й и 4-й группах

Рисунок 8 – Продолжительность ЗПТ в исследуемых группах

Достоверно наименьшая продолжительность проведения ЗПТ наблюдалась во 2-й группе, медиана данного показателя в которой составила 6 (3; 11) суток. В 1-й, 3-й и 4-й группах аналогичные параметры составляли 15 (8; 22), 9 (6; 16) и 13 (8; 21) суток, соответственно. Таким образом, длительность периода нуждаемости в ЗПТ у пациентов 3-й группы была статистически значимо ниже, чем в 1-й и 4-й группах. Несмотря на то, что медиана продолжительности ЗПТ в 4-й группе была на 2 суток ниже, чем в 1-й группе, статистической значимости данных различий выявлено не было ($p > 0,05$).

Анализ продолжительности и результатов лечения пациентов в исследуемых группах

В ходе исследования выявили достоверные различия летальности в группах. Общий показатель внутригоспитальной летальности составил 10,2%. При этом число умерших больных в 1-й группе составило 4 человека из 28 (14,3%), во 2-й группе – 2 пациента из 28 (6,9%), в 3-й группе – 2 пациента из 24 (8,3%), в 4-й группе – 2 пациента из 17 (11,8%). Соотношение выживших и умерших пациентов в исследуемых группах представлено на Рисунке 9.



Примечание – * – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между показателями внутригоспитальной летальности в 1-й и 2-й группах

Рисунок 9 – Доля выживших и умерших пациентов в исследуемых группах

Проведенное исследование продемонстрировало достаточно высокий уровень выживаемости пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП. Выполненный анализ между группами 1 и 2 показал статистически значимые различия в летальности ($p = 0,038$). Достоверных различий в летальности между группами 1 и 3, 1 и 4 не получено ($p = 0,061$; $p = 0,078$).

В качестве одного из важных показателей эффективности разных подходов к применению методов ЭКД при лечении пациентов с токсическим рабдомиолизом было выполнено сравнение сроков стационарного лечения и длительности нахождения в ОРИТ, представленное в Таблице 8.

Таблица 8 – Продолжительность лечения пациентов в ОРИТ и в стационаре

<i>Группа</i>	<i>В ОРИТ, сут.</i>	<i>В стационаре, сут.</i>
1	11 (9; 15)	19,5 (14; 22)
2	4 (3; 6)*	11 (9,5; 15)*
3	7 (5; 9) # **	15 (12; 18)# **
4	8 (6; 11)^ +	16,5 (13; 19)^ +

Примечание – Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия между группами 2 и 3; + – статистически значимые различия между группами 2 и 4

Наиболее продолжительные сроки лечения в ОРИТ наблюдались среди пациентов 1-й группы. При этом статистически значимые различия данных показателей были выявлены при проведении сравнительного анализа между 1-й группой и другими исследуемыми группами 2-й, 3-й, 4-й группами ($p = 0,0014$; $p = 0,00844$ $p = 0,032$) соответственно. Аналогичная картина, наблюдается в длительности пребывания в стационаре, между группой 1 и остальными группами ($p = 0,0026$; $p = 0,0254$ $p = 0,047$) соответственно. Достоверно меньшая продолжительность, по сравнению с другими группами, сроков стационарного лечения и нахождения в ОРИТ, была характерна для больных 2-й группы ($p < 0,05$). Статистически значимых различий между 3-й и 4-й группами, как в сроках лечения в ОРИТ, так и длительности стационарного пребывания, не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, полученные результаты, демонстрируют значимое преимущество комбинированного метода экстракорпоральной детоксикации перед стандартной интенсивной терапией и другими методами детоксикации, как в сроках стационарного лечения, так и длительности пребывания в ОРИТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ ВЫВОДЫ

1. Отсроченное начало гемодиализации (ГДФ) по неотложным показаниям в группе консервативной терапии сопровождалось снижением маркеров рабдомиолиза (миоглобин) на 26,3% ($p = 0,0312$), маркеров острого почечного повреждения (цистатин-С) на 7,6% ($p = 0,094$) к 7-м суткам терапии и потребовало проведение ЗПТ длительностью 15 (8; 22) суток. Время пребывания в ОРИТ и стационаре составило 11 (9; 15) и 19,5 (14; 22) суток соответственно. Проведение ЗПТ по неотложным показаниям потребовалось в 77,5% случаев, летальность в данной группе составила 14,3%.

2. Включение в состав интенсивной терапии метода ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации в составе гемодиализации и селективной гемоперфузии (ГДФ и СГ) сопровождается снижением миоглобина до 88% ($p = 0,0061$), маркеров острого почечного повреждения (цистатин-С) до 72,6% ($p = 0,0087$) к 7-м суткам терапии, сокращением времени проведения ЗПТ до 6 (3; 11) суток, времени в ОРИТ и

стационаре до 4 (3; 6) и 11 (9,5; 15) суток соответственно. Летальность в группе составила 6,9%.

3. Применение ранней изолированной ГДФ в составе комплексной интенсивной терапии приводило к снижению маркеров рабдомиолиза (миоглобина) на 73,4% ($p = 0,009$), маркеров острого почечного повреждения (цистатина-С) на 61,8% ($p = 0,012$), что сопровождалось снижением времени проведения ЗПТ до 9 (6; 16) суток и времени пребывания в ОРИТ и стационаре до 7 (5; 9) и 15 (12; 18) суток соответственно. Летальность в группе составила 8,3%.

4. Ранее применение изолированной селективной гемоперфузии (СГ) сопровождалось снижением маркеров рабдомиолиза (миоглобин) на 52,1% ($p = 0,0133$), маркеров острого почечного повреждения (цистатин-С) на 38,2% ($p = 0,043$) с увеличением сроков ЗПТ до 13 (8; 21) суток и сроков пребывания в ОРИТ и стационаре до 8 (6; 11) и 16,5 (13; 19) суток соответственно. Частота проведения ГДФ по неотложным показаниям составила 58,8% случаев, летальность в группе – 11,8%.

5. Проведение сравнительной характеристики различных подходов и методов к проведению экстракорпоральной детоксикации продемонстрировало наибольшую эффективность ранней комбинированной ЭКД (СГ и ГДФ), что является следствием высокого детоксикационного потенциала и нефропротективного эффекта по отношению к другим методам терапии. Включение данного алгоритма в состав комплексной интенсивной терапии позволяет снизить летальность в 2,1 раза, срок стационарного лечения – на 8,5 суток, срок лечения в ОРИТ на 7 суток.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В состав интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, следует включать алгоритм (рис.10), подразумевающий раннее комбинированное использование методов экстракорпоральной детоксикации, к которым относятся селективная гемоперфузия и гемодиализация.

2. С целью повышения эффективности лечения необходимо начинать экстракорпоральную детоксикацию в ранние сроки – не позднее 12–24 часов от момента поступления пациента в ОРИТ в случае неэффективности консервативной интенсивной терапии. В качестве критериев отсутствия достаточной эффективности стандартного лечения в указанный период можно ориентироваться на такие лабораторные и клинические признаки, как отсутствие снижения уровня креатинина, миоглобина, цистатина С в крови и КИМ-1 в моче по сравнению с исходными показателями и/или сохранение темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/час.

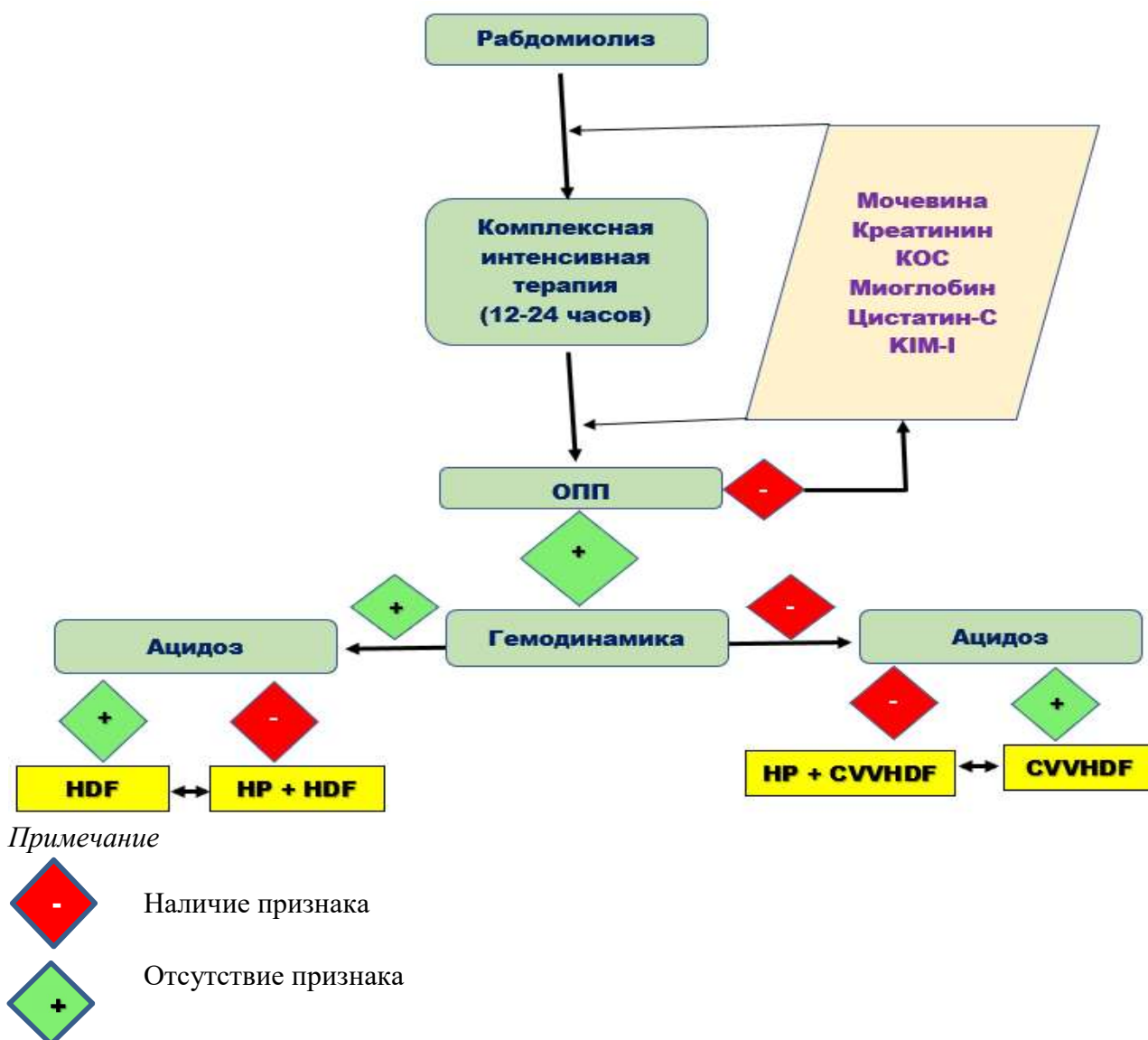
3. Применение комбинированной методики ЭКД может быть реализовано как за счет последовательного проведения селективной гемоперфузии и ГДФ, так и путем интеграции адсорбера (если позволяют его технические характеристики) в экстракорпоральный контур аппарата для ГДФ. Второй вариант позволяет снизить продолжительность периода проведения ЭКД.

4. ГДФ, как компонент комбинированного алгоритма ЭКД, можно выполнять в интермиттирующем или продленном режимах. Продленный режим предпочтителен при лечении пациентов с нестабильной гемодинамикой.

5. Для проведения ГДФ следует применять высокопроницаемый гемофильтр с точкой отсечения не менее 30 кДа, так как в данном случае обеспечивается наибольшая детоксикационная эффективность за счет высокого уровня элиминации миоглобина из системного кровотока.

6. Для проведения селективной гемоперфузии возможно применение любого из следующих устройств: Cytosorb® (CytoSorbents, США), Эфферон ЦТ (Эфферон, Россия), Десепта («Биотех-М» Россия).

7. При отсутствии технической возможности одновременного применения селективной гемоперфузии и ГДФ возможно раннее включение (в течение 12–24 часов от момента поступления пациента в ОРИТ) в состав интенсивной терапии одного из данных методов.



СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Масолитин, С. В. Применение комбинированной экстракорпоральной детоксикации при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек: одноцентровое проспективное рандомизированное исследование / С. В. Масолитин [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2022. – № 2. – С. 95–107.
2. Масолитин, С. В. 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. Масолитин [и др.] // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 6. – С. 22–29.
3. Масолитин, С. В. Современный взгляд на применение методов экстракорпоральной детоксикации при рабдомиолизе (обзор) / С. В. Масолитин // Общая реаниматология. – 2022. – Т. 18, № 3. – С. 59–68.
4. Масолитин, С. В. Эффективность различных подходов к применению заместительной почечной терапии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек / С. В. Масолитин [и др.] // Нефрология. – 2022. – Т. 26, № 4. – С. 40–49.
5. Масолитин, С. В. Применение селективной гемосорбции и гемодиализации у пациента с рабдомиолизом токсического генеза, осложненным острым почечным повреждением / С. В. Масолитин, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, И. Н. Тюрин, В. М. Сметанина, Е. Ю. Калинин, Д. Н. Проценко. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-6-78-85 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – № 6 (19). – С. 78–85.
6. Масолитин, С. В. Применение селективной гемоперфузии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек / С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Мамонтова, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким, А. В. Яралян. – DOI 10.21292/2078-5658-2022-19-1-58-66 // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2022. – № 1 (19). – С. 58–66.
7. Масолитин, С. В. Распространённость, структура, частота осложнений и исходы лечения рабдомиолиза при острых экзогенных интоксикациях в многопрофильном стационаре: моноцентровое проспективное рандомизированное исследование / С. В. Масолитин, Д. Н. Проценко, И. Н. Тюрин, О. А. Мамонтова, М. А. Магомедов, Т. Г. Ким. – DOI 10.47470/0869-7922-2022-30-6-370-376 // Токсикологический вестник. – 2022. – № 6 (30). – С. 370–376.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АД – артериальное давление
АлАТ – аланинаминотрансфераза
АсАТ – аспартатаминотрансфераза
АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время крови
ВЭБ – водно-электролитный баланс
ГДФ – гемодиализация
ЗПТ – заместительная почечная терапия
КОС – кислотно-основное состояние
КФК – креатинфосфокиназа
КТ – компьютерная томография
МНО – международное нормализованное отношение
ОПП – острое повреждение почек
ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
ПГДФ – продленная гемодиализация
СГ – селективная гемоперфузия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ЦВД – центральное венозное давление
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭИ – эндогенная интоксикация
ЭКД – экстракорпоральная детоксикация
SaO₂ – насыщенность кислородом артериальной крови
SvO₂ – насыщенность кислородом венозной крови