

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н. И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

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)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Проценко Денис Николаевич,
доктор медицинских наук

Москва – 2023

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ (ЭКД) ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАБДОМИОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	10
1.1. Определение и эпидемиология рабдомиолиза.....	10
1.2. Основные этиологические факторы рабдомиолиза.....	12
1.3. Патофизиологические механизмы рабдомиолиза	17
1.4. Патогенез острого повреждения почек при рабдомиолизе	21
1.5. Применение экстракорпоральной детоксикации при лечении рабдомиолиза	22
1.5.1. Методы заместительной почечной терапии	23
1.5.2. Применение методов плазмосепарации	27
1.5.3. Сорбционные методы экстракорпоральной детоксикации.....	31
Заключение к главе 1	34
Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Общая характеристика пациентов	36
2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования	46
2.3. Характеристика методов интенсивной терапии.....	51
2.4. Характеристика операций экстракорпоральной детоксикации.....	53
2.5. Статистическая обработка результатов исследований	56
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	57
3.1. Исследование динамики лабораторных показателей.....	57
3.1.1. Анализ динамики лабораторных маркеров рабдомиолиза	57
3.1.2. Анализ динамики лабораторных маркеров острого повреждения почек и показателей кислотно-основного состояния... ..	63
3.1.3. Анализ динамики других лабораторных показателей	70
3.2. Исследование динамики основных клинических параметров функционального состояния органов и систем.....	72
3.2.1. Анализ динамики показателей функции почек	72
3.2.2. Изменение показателей функции центральной нервной системы	77
3.2.3. Динамика показателей функции сердечно-сосудистой системы	78
3.2.4. Анализ динамики показателей дыхательной системы	80
3.3. Исследование динамики общего состояния в группах пациентов.....	83

3.4. Анализ продолжительности и результатов лечения пациентов в исследуемых группах.....	87
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПРИМЕНЕНИЯ ЭКД У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМ РАБДОМИОЛИЗОМ И ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК	90
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	108
ВЫВОДЫ	117
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	118
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы исследования

Рабдомиолиз является одной из наиболее распространенных причин развития тяжелого острого повреждения почек (ОПП) у пациентов токсикологического профиля, что обусловлено массивным высвобождением продуктов миолиза, попаданием их в системный кровоток и формированием токсемии различной степени выраженности. 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 срока лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) [24, 83, 130]. 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 [28, 40, 78, 179]. При этом у 60% взрослых пациентов причиной развития рабдомиолиза является воздействие различных экзогенных токсических агентов, включая алкоголь и наркотические средства [4, 78, 145]. 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 [2, 43, 65, 145].

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. 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 [2, 80, 162]. 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, осложненном ОПП, что обуславливает высокую научную и практическую актуальность нашего 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 (ГДФ и СГ)
3. Оценить эффективность раннего применения изолированной гемодиофильтрации (ГДФ).

4. Изучить эффективность раннего применения изолированной селективной гемоперфузии (СГ) с дальнейшим применением гемодиализации (ГДФ) 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 гемодиализация и селективная гемоперфузия.

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

Методы исследования

При проведении исследования применяли клинические, функциональные, лабораторные и инструментальные методы, а также методы статистической обработки и анализа данных.

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 городской клинической больницы № 1 им. Н. И. Пирогова. Основные научные положения работы используются в лекционном и учебном материале на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФДПО «РНИМУ им Н. И. Пирогова».

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); XIX Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Москва, 18.05.2022).

Глава 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ ДЕТОКСИКАЦИИ (ЭКД) ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАБДОМИОЛИЗА У ПАЦИЕНТОВ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Определение и эпидемиология рабдомиолиза

Под рабдомиолизом понимают клинико-лабораторный синдром, развивающийся в результате повреждения и деструкции миоцитов поперечнополосатой мышечной ткани, сопровождающийся высвобождением продуктов миолиза, попаданием их в системный кровоток и формированием токсемии различной степени выраженности [11, 24, 33, 43, 57].

Наиболее распространенной и опасной органной дисфункцией при развитии рабдомиолиза является острая пигментная нефропатия, представляющая собой вариант острого повреждения почек (ОПП), развивающегося при массивном миолизе в результате клубочковой фильтрации миоглобина из системного кровотока и проникновения его в почечные канальцы с последующей их обструкцией [6].

Острая пигментная нефропатия является основным системным осложнением рабдомиолиза. В современной литературе встречается термин «миоглобинурическое острое повреждение почек», который является синонимом острой пигментной нефропатии [56, 130].

Терминологическую дифференциацию рабдомиолиза с другими миопатическими синдромами предложили специалисты Американского колледжа кардиологии (American College of Cardiology – ACC) совместно с Американской кардиологической ассоциацией (American Heart Association – АНА) и Национальным институтом сердца, легких и крови (National Heart, Lung, and Blood Institute – NHLBI). Согласно данной классификации рабдомиолиз, в отличие от других терминологических единиц (миопатия, миалгия, миозит), подразумевает наличие мышечных симптомов, сопровождающихся значительным повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) (превышение нормальных значений более чем

в 10 раз), а также повышение уровня креатинина, появление миоглобинурии и пигментного окрашивания мочи [1, 65, 76].

Данные о распространенности рабдомиолиза в общей популяции противоречивы, что связано с определенными проблемами диагностики, отсутствием четких унифицированных критериев определения данного синдрома, вовлеченностью специалистов разных медицинских профилей в лечение рабдомиолиза в зависимости от причины его развития. Поэтому имеющиеся в литературе данные о частоте рабдомиолиза, составляющей 26 случаев на 100 тыс. населения в год [83, 84], могут быть заниженными и варьировать в разных странах в зависимости от распространенности факторов риска в популяции.

Основными предрасполагающими факторами развития рабдомиолиза являются: мужской пол, ожирение (масса тела более 40 кг/м²), возраст менее 10 и более 60 лет, вирус иммунодефицита человека [ВИЧ], негроидная раса) [62, 67, 103, 114].

Заболеваемость рабдомиолизом у мужчин выше, чем у женщин, особенно в подгруппах пациентов с травмами и наследственными ферментопатиями [66, 128].

Ряд современных авторов указывает на то, что у 60% взрослых пациентов причиной развития рабдомиолиза являются различные экзогенные токсические агенты, включая алкоголь и наркотические средства [78, 128, 145].

При этом наибольшая частота встречаемости рабдомиолиза токсического генеза отмечается среди пациентов в возрасте от 16 до 45 лет, а основной причиной его развития является употребление наркотических средств. Так, имеются данные, свидетельствующие о том, что до 24% взрослых пациентов, которые обращаются в приемное отделение стационара с характерным диагнозом, имеют клинико-лабораторные признаки миолитического синдрома, связанного с употреблением наркотиков. При этом у 30–40% пациентов, поступивших в стационар с диагнозом «токсическое воздействие неуточненных веществ», выявляют признаки рабдомиолиза [73, 78, 112, 179].

Помимо острого экзогенного отравления достаточно частой причиной развития миолитического синдрома является чрезмерная физическая нагрузка, приводящая к развитию постнагрузочного рабдомиолиза [59, 85, 129, 157].

Наибольшее распространение рабдомиолиза указанной этиологии характерно для военнослужащих, особенно военнослужащих по призыву. По данным ряда авторов, постнагрузочный рабдомиолиз выявляют у 20 призывников из 100 тыс. в год [34, 54].

Существенно менее распространенным является рабдомиолиз, развившейся на фоне злокачественной гипертермии при проведении общей анестезии. Частота подобных случаев среди взрослого населения находится в диапазоне 1 : 50000–1 : 100000 и значительно чаще среди детей – 1 : 15000 [92, 110].

Частота развития ОПП при рабдомиолизе составляет от 10 до 55% [62, 174]. При этом среди всех причин развития ОПП доля рабдомиолиза равна 5–25% [148, 182]. Летальность среди пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП, достигает 10% [115, 150].

Следует отметить, что наибольшее число случаев рабдомиолиза, осложненного развитием почечной недостаточности, наблюдается во время крупных природных стихийных бедствий. Выраженная степень рабдомиолиза с развитием ОПП характерна для тяжелых травм опорно-двигательного аппарата с повреждением больших мышечных массивов [144, 176].

При этом существенное значение для возникновения осложнений имеет позднее оказание специализированной медицинской помощи при нарушениях логистических цепей эвакуации выживших. Своевременно оказанная медицинская помощь, грамотное и квалифицированное проведение лечения на догоспитальном этапе, улучшают исходы заболевания и снижают стоимость лечения [65, 95].

1.2. Основные этиологические факторы рабдомиолиза

Рабдомиолиз является мультиэтиологическим состоянием. Существуют различные классификации рабдомиолиза в зависимости от основной причины развития: травматический и нетравматический, наследственно обусловленный и приобретенный и т.д. [32, 88, 136, 175, 194]. В Таблице 1 представлены основные этиологические факторы рабдомиолиза.

Таблица 1 – Классификация рабдомиолиза в зависимости от этиологического фактора 1

<i>Вид причины</i>	<i>Причина</i>	<i>Примеры</i>
Физический	Травма	– обширные механические повреждения мышц; – краш-синдром
	Мышечные нагрузки	– сверхинтенсивные физические упражнения; – астматический статус; – эпилептический приступ; – столбняк; – ажитация в результате психических расстройств
	Ишемия	– тромбоз, эмболия, компрессия сосудов; – шок
	Гипертермия	– сепсис; – высокая температура окружающей среды; – злокачественная гипертермия; – злокачественный нейролептический синдром
	Электро-травма	– поражение молнией; – высоковольтная электротравма; – электроимпульсная терапия
Нефизический	Ожоги	– термические ожоги с обширным поражением мышц
	Токсические вещества	– алкоголь, наркотические средства, окись углерода, яды змей и насекомых и др.
	Лекарственные средства	– статины, кортикостероиды, антималярийные препараты, изониазид, амфотерицин В и др.
	Метаболические миопатии	– дефицит ферментов дыхательной цепи митохондрий; – дефицит миоаденилатдезаминазы; – болезнь Мак-Ардла; – дефицит карнитин-пальмитоил-трансферазы; – дефицит фосфофруктокиназы
	Электролитные нарушения	– гипокалиемия, гипокальциемия, гипофосфатемия, гипо- и гипернатриемия, гиперосмолярные состояния
	Инфекцион-ный процесс	– легионеллез, лептоспироз, туляремия, сальмонеллез, малярия; – вирус герпеса, грипп, ВИЧ, вирус Коксаки; – тяжелый сепсис; – пиомиозит
	Эндокринные расстройства	– полиомиозит, дерматомиозит; – гипотиреозидизм; – диабетическая кома в сочетании с электролитными нарушениями

Одной из наиболее распространенных причин рабдомиолиза является синдром длительного сдавления (краш-синдром), сопровождающийся компрессией мышечных массивов с последующей реперфузией. Подобный механизм рабдомиолиза наблюдается у пострадавших в результате стихийных бедствий, несчастных случаев, вооруженных конфликтов [53, 60, 90, 102, 123, 140].

Компрессия мышечных массивов и их ишемия характерны для синдрома позиционного сдавления, развивающегося при длительном пребывании в вынужденном положении, что наиболее часто наблюдается у больных на фоне угнетения сознания, в том числе токсического и медикаментозного генеза, при долговременных хирургических операциях, при применении ортопедических и фиксирующих повязок [74, 132, 191].

Достаточно распространенной причиной рабдомиолиза, особенно у лиц трудоспособного возраста, являются чрезмерно интенсивные физические нагрузки [5, 9, 11]. Постнагрузочный рабдомиолиз наиболее часто развивается у недостаточно тренированных лиц в результате непривычного для них мышечного напряжения. Дополнительными провоцирующими факторами постнагрузочного рабдомиолиза нередко выступают гипертермия, дегидратация и повышенная влажность окружающей среды. Гипокалиемия также потенцирует развитие повреждения мышечной ткани при физических нагрузках, что обусловлено спазмом мышечных сосудов и ишемией при недостатке калия, который обладает выраженным вазодилатирующим эффектом [118, 120, 134, 185, 189]. Описаны случаи мышечного повреждения на фоне астматического статуса, когда выраженное физическое напряжение совместно с гипоксемией и миотоксическим действием кортикостероидов приводят к рабдомиолизу [71, 127].

В ряде случаев рабдомиолиз развивается в результате окклюзии артерий, кровоснабжающих мышцы, вследствие эмболии, тромбоза или механического пережатия [16]. Как правило, в подобных ситуациях время обструкции сосуда составляет не менее 4 часов, что достаточно для некроза мышечной ткани. Необходимо отметить, что клинически значимое ОПП развивается на фоне полной окклюзии магистральных артерий, что приводит к тотальному некрозу мышечных тканей, как минимум, одной конечности [68].

Гипертермия может являться не только основной причинной некроза миоцитов, но и дополнительным фактором его развития при ряде патологических состояний [84, 105]. Значительное повышение температуры тела, способное вызвать рабдомиолиз [25], наблюдается при злокачественной гипертермии, представляющей собой

достаточно редкое генетически обусловленное заболевание, развивающееся у предрасположенных лиц в ответ на введение галогенсодержащих ингаляционных анестетиков или сукцинилхолина.

Другим примером деструктивного воздействия гипертермии на мышечную ткань является злокачественный нейролептический синдром, который наблюдается в ряде случаев при применении нейролептиков [101]. Для рабдомиолиза, потенцированного гипертермией, характерны выраженное нарушение метаболических процессов и тяжелые электролитные расстройства [97, 147].

Электрические поражения приводят к рабдомиолизу примерно в 10% случаев. При этом повреждение миоцитов связывают с деструкцией мембран сарколеммы в результате электрического или термического воздействия, что приводит к нарушению барьерной функции и перемещению ионов кальция в клетки [87].

Отравления различными токсинами и прием ряда лекарственных средств являются ведущей причиной развития нетравматического рабдомиолиза [35, 39]. В Таблице 2 представлены основные механизмы повреждения мышечной ткани некоторыми токсинами и медикаментами.

Как следует из данных, представленных в Таблице 2, причинами развития токсического рабдомиолиза могут быть разнообразные химические соединения, в том числе относящиеся к лекарственным препаратам [26, 44, 46]. Среди лекарственных средств развитие рабдомиолиза наиболее часто потенцируют ингибиторы гидроксиметилглутарил СоА-редуктазы, являющейся ферментом, регулирующим синтез холестерина. При этом к повышению риска развития рабдомиолиза приводит совместное применение препаратов данной группы с циклоспорином, никотиновой кислотой, даназолом, эритромицином и интраконазолом.

Вероятность развития миотоксического эффекта увеличивается при комбинированном применении ингибиторов гидроксиметилглутарил СоА-редуктазы с гемфиброзилом [98, 107]. Изолированный прием фибратов также может стать причиной клинически выраженного рабдомиолиза, что наиболее

характерно для больных, имеющих сниженную скорость клубочковой фильтрации, так как данные препараты кумулируются при ухудшении выделительной функции почек [89, 91].

Таблица 2 – Токсические и лекарственные вещества, вызывающие рабдомиолиз

<i>Вещество</i>	<i>Компрессия</i>	<i>Миотоксическое действие</i>	<i>Гипокалиемия</i>	<i>Другие механизмы</i>
Алкоголь	+	+	+	Гипофосфатемия
Амфетамин				Ажитация
Кокаин				Гипертермия, ажитация
«Экстази»				Ажитация
Героин	+	+		
Опиаты	+			
Амфотерицин В			+	
Антималарийные препараты		+		
Депрессанты ЦНС	+			
Колхицин		+		
Кортикостероиды		+		
Диуретики			+	
Фибраты		+		
Статины		+		
Изониазид		+		
Слабительные средства			+	
Зидовудин		+		
Фенциклидин	+			
Лакрица			+	
Оксид углерода	+			Гипоксия

Процесс развития рабдомиолиза при острой или хронической интоксикации алкоголем [4] и различными наркотическими веществами [155], связан с реализацией ряда потенцирующих механизмов, основными среди которых являются: прямое миотоксическое воздействие, ажитация, позиционное сдавление

на фоне угнетения сознания, гипокалиемия, гипофосфатемия. Подобное сочетание различных этиологических факторов характерно также для рабдомиолиза, возникающего на фоне приема психотропных препаратов, у больных с делирием и психомоторным возбуждением, требующим принудительной фиксации [108, 141].

К существенно более редким причинам развития токсического рабдомиолиза относится употребление в пищу некоторых видов рыб или мяса перепелов, а также укусы змей и насекомых (шершни, ядовитые пауки) [100, 104, 166].

Значимым этиологическим фактором, реализующимся, помимо прочего, и при токсическом генезе рабдомиолиза, являются различные нарушения электролитного состава крови: гипокалиемия, гипофосфатемия, гипер- и гипонатриемия, гипокальциемия. Так, одной из причин развития миопатии при алкогольной интоксикации является возникновение электролитного дисбаланса в виде гипокалиемии и/или гипофосфатемии. При этом этиологическую роль данных факторов достаточно сложно выявить в клинических условиях, так как они купируются непосредственно после повреждения мышечных массивов и развития ОПП [122, 169].

Относительно более редкими причинами рабдомиолиза представляются миопатии инфекционного генеза [31], развитие которых может быть связано как с возникновением локальной инвазивной инфекции, примером которой является полимиозит, так и с метастатическим диффузным инфекционным поражением на фоне тяжелого течения септического процесса, бактериемии или вирусного процесса [37, 126, 138, 151, 177].

1.3. Патофизиологические механизмы рабдомиолиза

Большинство современных авторов описывают три основных механизма патогенеза рабдомиолиза: нарушение метаболизма миоцитов, реперфузионное повреждение, развитие компартмент-синдрома [143, 168, 180]. Процессы нарушения внутриклеточного метаболизма возникают вследствие значительного увеличения поступления натрия, воды и хлоридов в саркоплазму миоцита на фоне воздействия повреждающих факторов, что сопровождается набуханием и

разрушением клеток. Помимо этого, важное значение имеют нарушения метаболизма кальция, который попадает внутрь миоцита в обмен на внутриклеточный натрий. Повышение концентрации кальция в клетке приводит к ее персистирующему сокращению, что сопровождается развитием энергодифицита и последующей гибели миоцита. Еще один повреждающий механизм воздействия высокой концентрации внутриклеточного кальция связан с активацией фосфолипазы A_2 и других вазоактивных соединений и протеаз, а также с потенцированием высвобождения активных форм кислорода. Данные процессы приводят к прогрессированию воспалительных реакций, сопровождающихся усилением миолиза [148, 156, 163].

Большое значение в патогенезе развития рабдомиолиза придается реперфузионному повреждению мышечной ткани. Данное обстоятельство связано с тем, что при остром и длительном нарушении кровоснабжения основные деструктивные процессы в миоцитах происходят не вследствие ишемии, а уже на фоне восстановления кровотока в области поражения за счет механизма реперфузии. При этом наблюдается не только миграция лейкоцитов к поврежденным тканям, но и восстановление доставки кислорода, что, в свою очередь, сопровождается значительным повышением высвобождения свободных радикалов. Патогенетическая роль реперфузии в развитии мышечного повреждения характерна и для травматического, и для нетравматического видов рабдомиолиза [69, 82, 165].

Компартмент-синдром также является одним из ключевых патофизиологических механизмов развития рабдомиолиза. Возможность реализации данного механизма связана с особенностями расположения многих поперечно-полосатых мышц, заключающимися в их нахождении в пространствах, ограниченных костными, фасциальными и другими структурами. При воздействии повреждающих факторов происходит набухание миоцитов вследствие нарушения функции трансцеллюлярных энергозависимых насосных систем, что приводит к неконтролируемому повышению давления в замкнутом пространстве мышечного ложа. Данное обстоятельство обуславливает увеличение выраженности

повреждения миоцитов и некроза мышечной ткани. Доказано, что повышение давления в замкнутом мышечном ложе более 30 мм рт. ст. является причиной развития выраженной ишемии мышц, причем при наличии у пациента гипотензии тяжелое нарушение перфузии мышечной ткани может развиваться и при меньших значениях внутрифасциального давления. Необходимо учитывать, что длительное сдавление мышц может привести к необратимому повреждению структур периферической нервной системы [18, 81, 100, 160].

Патогенез системных осложнений рабдомиолиза связан с высвобождением продуктов миолиза в кровотоки, что приводит к развитию или усугублению эндогенной интоксикации [10, 38]. Факторы эндогенной интоксикации оказывают выраженное системное повреждающее воздействие, провоцируя развитие органических дисфункций, наиболее частой из которых является ОПП [41, 50, 70, 86]. Появление некротических изменений в поврежденных мышечных тканях сопровождается возникновением местных воспалительных процессов, являющихся причиной накопления в мышцах значительного количества жидкости, объем которой при массивном поражении может достигать 10 литров. В случае отсутствия своевременного и адекватного восполнения данных потерь имеется высокий риск развития таких жизнеугрожающих состояний, как гиповолемический шок и ОПП [19, 30]. С другой стороны, в более поздний период течения рабдомиолиза после восстановления кровотока в поврежденных мышцах высвобождающаяся вода перемещается в интерстициальное пространство и в сосудистое русло, что может привести к гиперволемии в условиях сохраняющегося ОПП [63, 72].

Важным патогенетическим аспектом течения рабдомиолиза является развитие метаболического ацидоза вследствие высвобождения органических кислот в результате деструкции миоцитов. Формирующийся ацидоз усугубляет нарушение многих метаболических процессов в организме и приводит к прогрессированию гиперкалиемии и почечной недостаточности. Так, внутриканальцевый ацидоз и снижение рН мочи являются факторами,

потенцирующими преципитацию миоглобина и мочевой кислоты в почечных канальцах [58, 139].

Существенным фактором развития рабдомиолиза являются нарушения метаболизма, связанные с дисбалансом электролитов [45]. Для начального периода рабдомиолиза характерно накопление в мышечных тканях кальция, что может приводить к образованию массивных кальцинатов в области некроза мышц, а также формированию гетеротопической оссификации. На фоне прогрессирования гиперкалиемии происходит снижение уровня кальция в крови, что может вызвать развитие жизнеугрожающих аритмий, а также сопровождается высоким риском развития судорог и спазмов мышц, приводящих к усугублению их повреждения. Течение более позднего периода сопровождается высвобождением кальция из депо, что является причиной развития гиперкальциемии. Подобная ситуация наиболее характерна для пациентов, в лечение которых применяли препараты кальция на начальной стадии патологического процесса. Деструкция миоцитов сопровождается высвобождением в системный кровоток фосфора, что приводит к значительному повышению его концентрации в крови на фоне развивающейся недостаточности функции почек. Данные процессы приводят к формированию в тканях кальций-фосфорных депозитов. Помимо этого, гиперфосфатемия является причиной ингибирования фермента 1 α -гидроксилазы, который обеспечивает синтез кальцитриола – активного аналога витамина В, что также приводит к гипокальциемии в дебюте развития рабдомиолиза. На фоне массивного разрушения миоцитов происходит перемещение в системный кровоток значительного количества ионов калия, что в сочетании с формирующимся ОПП приводит к развитию опасной для жизни гиперкалиемии, выраженность которой существенно выше при травматическом генезе рабдомиолиза [47, 75, 167].

Разрушение ядер миоцитов при их деструкции сопровождается высвобождением нуклеозидов, которые поступают в системный кровоток после восстановления кровоснабжения поврежденных тканей. В результате метаболизма в печени нуклеозиды превращаются в пурины и мочевую кислоту, которая способствует развитию обструкции почечных канальцев. Разрушение мышечной

ткани приводит к перемещению в кровоток одного из основных ее компонентов – креатина, обеспечивающего доставку клеткам энергии. Из креатина образуется креатинин, что является причиной более высокого уровня последнего в крови у пациентов с ОПП, вызванным рабдомиолизом, по сравнению со случаями почечной недостаточности другой этиологии [77, 124, 159].

1.4. Патогенез острого повреждения почек при рабдомиолизе

ОПП является наиболее частым системным жизнеугрожающим осложнением рабдомиолиза, во многом определяющим исход патологического процесса [28, 29, 187]. В настоящее время выделяют три основных патофизиологических механизма развития ОПП при рабдомиолизе [36, 42, 153]:

- констрикция почечных сосудов,
- образование цилиндров в почечных канальцах,
- прямое цитотоксическое воздействие гема.

Одним из наиболее патогенетически значимых агентов для развития ОПП при рабдомиолизе является миоглобин, который в процессе фильтрации свободно проникает через гломерулярную базальную мембрану и накапливается в почечных канальцах [3, 7].

В результате реабсорбции воды происходит повышение концентрации миоглобина в канальцах, что приводит к его преципитации и осаждению с формированием цилиндров, которые обтурируют просвет канальцев. Патогенетическая роль миоглобина в развитии ОПП, помимо прочего, связана с его способностью потенцировать спазм гладкой мускулатуры. Реализация данного свойства является одной из причин почечной вазоконстрикции, что, наряду с дегидратацией, обуславливает повышение реабсорбции воды и снижение тока жидкости по почечным канальцам [21]. Данные факторы усугубляют процесс осаждения миоглобина в просвете канальцев [99, 109, 192].

Помимо миоглобина, к обструкции почечных канальцев приводит образование в их просветах кристаллов мочевой кислоты на фоне значительного

повышения ее продукции и экскреции с мочой при массивном повреждении мышечных тканей [8].

Важным фактором, потенцирующим процесс преципитации мочевой кислоты и миоглобина, представляется развитие внутриканальцевого ацидоза. Снижение рН мочи ассоциировано с более выраженным процессом образования цилиндров в канальцах [49, 53].

Существенное значение для возникновения почечного повреждения имеет высвобождение свободного железа в результате разрушения миоглобина, находящегося в канальцах. Образующееся железо, в свою очередь, провоцирует развитие перекисного окисления липидов и формирование свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое воздействие на почечные канальцы [14].

Внутриканальцевый ацидоз увеличивает нестабильность высокореактивного железо-миоглобинового комплекса [64, 69].

Дегидратация, развивающаяся на начальных стадиях рабдомиолиза, может быть причиной системной гипоперфузии, приводящей к ишемии кишечника, что сопровождается транслокацией микроорганизмов в системный кровоток, развитием эндотоксинемии и цитокинемии [15].

Септический шок, формирующийся в результате данных патогенетических процессов, приводит к ухудшению перфузии почек и прогрессированию ОПП [31, 48, 178].

1.5. Применение экстракорпоральной детоксикации при лечении рабдомиолиза

Ведущее патофизиологическое значение многочисленных факторов эндогенной интоксикации, поступающих в системный кровоток при повреждении мышечной ткани, на фоне развивающейся несостоятельности собственных органов детоксикации при развитии рабдомиолиза обуславливает актуальность вопроса искусственного удаления патогенетически значимых агентов [2].

Для решения данной задачи в настоящее время применяют различные методы ЭКД, эффективность использования которых на разных этапах течения

патологического процесса широко обсуждается в современных литературных источниках [23, 27, 38, 43].

1.5.1. Методы заместительной почечной терапии

Наиболее распространенными методиками экстракорпоральной детоксикации (ЭКД), применяемыми при лечении рабдомиолиза, являются различные модификации заместительной почечной терапии (ЗПТ) [80, 158].

В большинстве случаев ЗПТ у пациентов с рабдомиолизом проводят после возникновения ОПП с целью замещения функции почек и предотвращения прогрессирования их повреждения многочисленными факторами эндогенной интоксикации. Концепция, предполагающая применения ЗПТ до развития клинически значимого ОПП с целью его предупреждения, в настоящее время не получила распространение ввиду отсутствия доказательств ее эффективности.

В современных литературных источниках описаны случаи использования различных методов ЗПТ, основанных как на конвекционных или диффузионных видах массопереноса, так и на их сочетании, в составе интенсивной терапии рабдомиолиза, осложненного ОПП. При этом принципиальным фактором, позволяющим обеспечить предупреждение прогрессирования повреждения почек, является возможность элиминации из системного кровотока миоглобина, имеющего молекулярную массу 17,8 кДа. Таким образом, применение гемодиализа с использованием стандартных диализаторов, рассчитанных на удаление низкомолекулярных токсинов, не может решить данной задачи [94, 117, 125].

С целью одновременного достижения всех задач применения ЗПТ для лечения пациентов с рабдомиолизом, осложненным развитием ОПП, то есть купирования нарушений водно-электролитного баланса (ВЭБ), кислотно-основного состояния (КОС), снижения выраженности азотемии и обеспечения эффективной элиминации миоглобина, современные авторы предлагают применение таких методов ЗПТ, как гемофильтрация и гемодиафильтрация, а также гемодиализ с использованием сверхвысокопроницаемых мембран. При этом наиболее принципиальным аспектом, влияющим на выбор конкретной методики и

обеспечивающей ее эффективность, считается значение показателя клиренса миоглобина, которое, во многом, зависит от точки отсечения (cut-off point) мембраны гемофильтра и определяется диаметром ее пор [96, 131].

Т. Naka и соавт. (2005) описали результаты исследования, направленного на сравнение показателей эффективности удаления миоглобина из системного кровотока пациента с рабдомиолизом, осложненным развитием ОПП, при применении продолжительной гемофильтрации с использованием двух разных гемофильтров: стандартного полисульфонового с точкой отсечки 20 кДа и сверхвысокопроницаемого с точкой отсечки 100 кДа. Были отмечены существенно более высокие значения показателей коэффициента просеивания, клиренса и степени редукции сывороточного миоглобина в результате применения гемофильтра со сверхвысокопроницаемой мембраной [135].

Эффективность использования гемофильтрации в качестве метода ЗПТ, обеспечивающего достаточно высокую степень элиминации миоглобина, при лечении ОПП, осложнившим течение рабдомиолиза, была подтверждена исследованием, проведенным L. Zhang и соавт. (2012). Авторы продемонстрировали, что клиренс миоглобина через 2, 6, 12 и 24 часа от начала проведения продолжительной гемофильтрации составил $14,3 \pm 3,1$, $11,5 \pm 3,2$, $7,5 \pm 0,9$, $5,6 \pm 1,0$ мл/мин, соответственно [190].

По данным современных авторов, метод вено-венозной гемодиализации, сочетающий в себе конвекционный и диффузионный механизмы массопереноса, также обладает существенным потенциалом для эффективного удаления миоглобина. Значение показателей клиренса и степени снижения концентрации миоглобина крови при применении гемодиализации для лечения пациентов с рабдомиолизом выше, чем при гемофильтрации с использованием аналогичных массобменных устройств. Данное обстоятельство связано именно с сочетанием двух разных механизмов массопереноса, реализация которых при применении высоко- и сверхвысокопоточных гемофильтров обуславливает более эффективное удаление миоглобина из системного кровотока [154, 184].

Коллектив авторов под руководством А. Н. Бельских (2019) сравнил эффективность различных режимов ЗПТ для лечения пациентов с постнагрузочным рабдомиолизом, осложненным ОПП. Исследователи рассчитывали показатели клиренса и элиминации (относительного клиренса) миоглобина при проведении разных вариантов ЗПТ. Изучали четыре варианта продленной ЗПТ с использованием высокопроницаемых гемофильтров (точка отсечения – 30 кДа): гемофильтрация в режимах пре- и постдилюции и гемодиафильтрация в режимах пре- и постдилюции. Значения показателей клиренса и элиминации миоглобина для данных режимов ЗПТ составили, соответственно, 13,3 мл/мин и 5,3%, 17,5 мл/мин и 5,8%, 10,8 мл/мин и 4,3%, 69 мл/мин и 23,1%, что свидетельствует о большей эффективности применения гемодиафильтрации в режиме постдилюции по сравнению с другими вариантами ЗПТ [2].

Высокую эффективность применения гемодиафильтрации с целью снижения уровня сывороточного миоглобина подтверждают результаты проспективного клинического исследования, проведенного V. Premgi и соавт. (2013). В данном случае операции ЗПТ выполняли с использованием сверхвысокопоточных гемофильтров (точка отсечения – 45 кДа). В исследование были включены 18 пациентов с тяжелым ОПП, развившимся на фоне рабдомиолиза. Средние значения клиренса миоглобина при проведении гемодиафильтрации находились в диапазоне 90–94 мл/мин, а степень снижения концентрации миоглобина в крови за время выполнения одной операции – 80%. Авторы отметили, что половина удаленного из системного кровотока миоглобина была элиминирована в течение первых 3–5 часов проведения ЗПТ, на каждый последующий час гемодиафильтрации приходилось около 7% от общего объема выведенного миоглобина [154].

Ряд исследователей указывают на высокую эффективность применения ЗПТ, основанного на диффузионном массопереносе, при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза. При этом подчеркивается, что неотъемлемым условием эффективности использования гемодиализа с целью снижения уровня миоглобина является применение массообменных устройств с высокой точкой отсечения.

С. Albert и соавт. (2012) описали результаты клинического наблюдения, посвященного применению гемодиализа с использованием диализаторов с различной проницаемостью для лечения пациента с рабдомиолизом, осложненным ОПП. Согласно полученным данным, применение гемофильтра с точкой отсечения 60 кДа позволило достичь снижения уровня миоглобина в крови на 50% через 4 часа проведения ЗПТ. При этом выполнение гемодиализа с использованием стандартного гемофильтра с точкой отсечения 15 кДа не сопровождалось уменьшением сывороточной концентрации миоглобина [52].

Более поздние исследования, проведенные L. Weidhase и соавт. (2019, 2020) подтвердили эффективность применения продолжительного гемодиализа с использованием сверхвысокопроницаемых массообменных устройств при лечении ОПП, осложнившим течение рабдомиолиза [183, 184]. Также описаны случаи успешного применения интермиттирующего гемодиализа с использованием подобных диализаторов, сопровождавшегося высоким экстракорпоральным клиренсом миоглобина [93].

Результаты представленных в современной литературе исследований демонстрируют, в целом, высокую эффективность различных методов ЗПТ с использованием высоко- и сверхвысокопроницаемых гемофильтров при лечении ОПП у пациентов с рабдомиолизом не только для замещения функции почек, но и с целью предотвращения прогрессирования и купирования почечной недостаточности за счет удаления из системного кровотока факторов эндогенной интоксикации, ответственных за развитие ОПП, основным из которых является миоглобин. Обобщая данные представленных в литературе исследований, можно заключить, что гемодиализация является наиболее предпочтительной методикой ЗПТ, позволяющей обеспечить сравнительно более высокую степень элиминации миоглобина и других среднемолекулярных факторов посредством сочетания конвекционного и диффузионного механизмов массопереноса. Другими аспектами, позволяющими повысить эффективность удаления миоглобина из внутренней среды организма при рабдомиолизе являются высокая точка отсечения мембраны гемофильтра и увеличение продолжительности операции ЗПТ.

1.5.2. Применение методов плазмосепарации

В современных литературных источниках имеются достаточно много исследований, посвященных применению методов ЭКД, связанных с плазмосепарацией, в составе комплексного лечения пациентов с рабдомиолизом. Наиболее распространенной методикой является плазмаферез, представляющей собой метод неселективного удаления плазмы со всеми содержащимися в ней субстратами, в том числе, миоглобином и другими факторами эндогенной интоксикации. Преимущества использования плазмафереза связано с его простотой, доступностью и относительно невысокой стоимостью проведения операции, что делает плазмаферез применимым в условиях практически любого стационара. Более того, имеются описания выполнения плазмафереза на догоспитальном этапе лечения пострадавших с травматическим рабдомиолизом в полевых условиях [42]. Проведение плазмафереза возможно как с применением специальных аппаратов, с помощью которых выполняют плазмосепарацию с использованием плазмофильтров или удаление плазмы гравитационным методом на центрифуге, так и безаппаратным способом [42, 171].

Следует отметить, что публикации, посвященные применению плазмафереза при рабдомиолизе, описывают, в основном, единичные клинические случаи. О. А. Конева и соавт. (2001) представили случай применения 3 сеансов плазмафереза с объемом замещения плазмы 1300–1500 мл для лечения пациента с постнагрузочным рабдомиолизом. В результате проведенного лечения было отмечено существенное снижение концентрации миоглобина в крови и моче, нормализация функции почек [20].

Схожие положительные эффекты описали Л. Л. Завертайло и О. А. Мальков (2005) при применении плазмафереза с объемом замещения 29,3% (1000 мл) в составе интенсивной терапии пациента с синдромом позиционного сдавления на фоне острого отравления героином [13].

R. Swaroop и соавт. (2009) представили клинический случай, описывающий успешное применение плазмафереза для лечения больного с токсическим

рабдомиолизом, развившемся вследствие приема симвастатина и гемифиброзила [170].

По мнению ряда авторов, изучавших клиническую эффективность плазмафереза в составе интенсивной терапии рабдомиолиза, положительные эффекты его применения связаны с удалением некоторых средномолекулярных факторов эндогенной интоксикации, в том числе миоглобина, что в некоторых случаях позволяет предупредить поражение органов-мишеней, основными из которых являются почки, и тем самым улучшить состояние пациентов и исходы лечения [36, 42].

Существенным недостатком плазмафереза, ограничивающим его детоксикационную эффективность, является относительно небольшой объем плазмозамещения – до 50% объема циркулирующей плазмы (ОЦП). Учитывая значительный объем распределения миоглобина и других средномолекулярных факторов эндогенной интоксикации в жидкостных средах организма, единичное применение плазмафереза в большинстве случаев не сопровождается значимым и продолжительным снижением их концентрации в крови. Данную проблему частично возможно решить за счет курсового проведения плазмафереза, но в условиях активного воздействия продукционных и реперфузионных факторов эндогенной интоксикации приверженность подобной тактике в большинстве случаев не обеспечивает необходимого детоксикационного потенциала [171].

Некоторые авторы предпринимали попытки увеличения детоксикационной эффективности плазмафереза за счет применения его модификации – неселективного плазмообмена, подразумевающего замещение более значительного объема плазмы, превышающего 50% ОЦП. При этом имеется прямая зависимость между объемом замещенной плазмы и эффективностью удаления факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока.

[188] описали случай успешного применения плазмообмена для лечения, индуцированного фибратами рабдомиолиза у пациентки с терминальной стадией хронической болезни почек (ХБП) [188].

Несмотря на имеющиеся в литературе описания отдельных клинических случаев, демонстрирующих положительный результат включения неселективного плазмообмена в состав лечения пациентов с рабдомиолозом, следует отметить, что число таких публикаций крайне ограничено. При этом современные авторы указывают на многочисленные недостатки селективного плазмообмена. Так, безопасное применение данного метода ЭКД, как правило, требует ограничения объема плазмозамещения в пределах 1,5–2,0 ОЦП, в большинстве случаев не превышает 4–6 литров плазмы. Данный объем замещения жидкости внутренних сред организма не позволяет рассчитывать на значительное и долгосрочное снижение уровней среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации, обладающим большим объемом распределения. Также к существенным недостаткам неселективного плазмообмена относят удаление из крови альбумина, иммуноглобулинов и факторов свертывания крови, снижение концентрации которых может привести к развитию тяжелых осложнений. Таким образом, неселективные методы афереза, такие как плазмаферез и плазмообмен, в настоящее время не рекомендуются большинством авторов для рутинного применения при лечении рабдомиолиза, что связано с их ограниченной эффективностью и недостаточной безопасностью [40, 158, 171].

Достаточно перспективным потенциальным вариантом применения плазмообмена при рабдомиолизе является использование его модификации – селективного плазмообмена (СПО). Данный метод ЭКД разработан с целью нивелирования основных недостатков неселективного плазмообмена и является более эффективным и безопасным. В основе механизма СПО лежит фильтрация через микропористую мембрану воды и некоторых растворенных в ней компонентов плазмы крови. Состав удаляемых компонентов зависит от их молекулярной массы и размера пор используемой мембраны. Максимальная молекулярная масса элиминируемых при СПО веществ сопоставима с таковой у альбумина (около 66 кДа), что делает метод весьма эффективным при применении с целью удаления среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации. При этом, в отличие от неселективного плазмообмена, СПО обеспечивает сохранение в

системном кровотоке важных крупномолекулярных субстратов, к которым относятся, в числе прочих, иммуноглобулины и факторы системы гемостаза [119, 142]. Плазмосепараторы, применяющиеся для проведения СПО, могут различаться по диаметру пор в мембране, который определяет их точку отсечения и, соответственно, коэффициент просеивания для различных компонентов плазмы [142, 173].

Таким образом, размер пор мембраны напрямую связан с общим объемом удаления альбумина из кровотока при выполнении СПО. То есть при использовании плазмосепараторов, имеющих мембраны с меньшим диаметр пор, потери альбумина будут ниже, однако в таком случае спектр эффективно элиминируемых факторов эндогенной интоксикации также сокращается по сравнению с применением массообменных устройств с более крупными порами мембран [173].

Важным аспектом, обуславливающим более высокую детоксикационную эффективность СПО по сравнению с неселективным плазмообменом, является больший объем замещения плазмы при использовании одинаковых объемов трансфузионных сред (свежезамороженной плазмы и/или растворов альбумина) [119, 133]. Следует отметить, что абсолютное большинство публикаций, описывающих применение СПО, посвящены лечению печеночной недостаточности [172].

Имеются данные отечественных авторов об успешном применении СПО в качестве метода ЭКД у пациентов с первично выявленной секретирующей множественной миеломой. При этом публикаций, посвященных применению СПО и изучению его эффективности в составе комплексной интенсивной терапии рабдомиолиза, при анализе современных отечественных и зарубежных литературных источников выявить не удалось.

Рассматривая вопрос целесообразности включения различных методов ЭКД, связанных с плазмосепарацией, в состав интенсивной терапии пациентов с рабдомиолизом с целью предупреждения развития ОПП или предотвращения его прогрессирования, большинство современных авторов, несмотря на имеющиеся

немногочисленные данные о положительном опыте применения плазмафереза и плазмообмена, указывает на отсутствие убедительных доказательств, свидетельствующих об улучшении результатов лечения. Более того, по мнению ряда исследователей, использование аферезных методов ЭКД в раннем периоде развития рабдомиолиза может задержать и затруднить реализацию мероприятий интенсивного лечения (в первую очередь – высокообъемной инфузионной терапии), имеющих доказанную эффективность.

1.5.3. Сорбционные методы экстракорпоральной детоксикации

В последнее время в современной литературе стали появляться публикации, посвященные применению сорбционных методик ЭКД для лечения рабдомиолиза. Данное обстоятельство связано с появлением новых селективных сорбентов, которые позволяют элиминировать из системного кровотока определенный спектр веществ, относящихся к факторам эндогенной интоксикации [23, 24].

Внимание исследователей и клиницистов к селективной гемосорбции, возникшее в последние годы, связано, прежде всего, с созданием устройства CytoSorb (Cytosorbents Corp., США). Данное устройство представляет собой адсорбер, разработанный для экстракорпорального связывания посредством гидрофобных взаимодействий факторов эндогенной интоксикации, молекулярная масса которых не превышает 55 кДа. Таким образом, спектр удаляемых субстанций включает патогенетически значимые для развития ряда патологических состояний среднемолекулярные агенты, среди которых можно выделить различные интерлейкины (ИЛ) и другие цитокины, многочисленные факторы, относящиеся к патоген-ассоциированному (афлатоксин, токсин синдрома токсического шока, токсин *Clostridium perfringens*, экзотоксин *Streptococcus pyogenes*, гемолизин *Staphylococcus aureus*, шигалоподобные токсины и др.) и повреждение-ассоциированному (HMGB-1, факторы комплемента: C3a и C5a, S100 и др.) молекулярным паттернам. Важным свойством, присущим адсорберу CytoSorb, является более эффективная элиминация из крови субстанций, имеющих высокую концентрацию. При этом эффективность удаления растворенных в плазме веществ,

снижается по мере уменьшения их концентрации. Данный эффект обусловлен физико-химическими механизмами гидрофобных взаимодействий, которые препятствуют полной элиминации медиаторов из крови [40, 55, 61, 111, 121, 152].

Вышеуказанные свойства CytoSorb предопределили интерес к клиническому применению данного адсорбера в качестве средства адъювантной терапии при лечении сепсиса и септического шока. Большинство имеющихся в современной литературе публикаций посвящены именно данному аспекту применения селективной гемосорбции [51, 113, 127, 161, 193]. В то же время миоглобин, обладающий молекулярной массой 17,8 кДа, также входит в спектр субстанций, эффективное удаление которых из кровотока обеспечивается применением CytoSorb. Данное обстоятельство побудило исследователей к изучению клинической эффективности применения селективной гемосорбции для лечения пациентов с рабдомиолизом. Большинство подобных исследований проведены в течение последних лет и описывают отдельные случаи использования устройства CytoSorb. Так, O. Dilken и соавт. (2020) представили результаты лечения 56-летнего пациента с травматическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. Применение продолжительной ЗПТ с использованием сверхвысокопроницаемого гемофильтра в данном случае не привело к купированию патологического процесса, что потребовало включения в состав интенсивной терапии селективной гемосорбции. При этом авторы отметили снижение уровня миоглобина крови, несмотря на сохраняющуюся ишемию тканей [79].

Группа индийских авторов описала случай успешного применения CytoSorb при лечении рабдомиолиза с ОПП, развившегося у ребенка в результате лихорадки, вызванной гриппом В и энтеровирусом. Использование селективной гемосорбции в данном случае способствовало благоприятному исходу заболевания [146].

C. N. Lang и соавторы (2020) представили клинический случай лечения пациента с отравлением 3,4-метилендиоксиметамфетамином, осложненным рабдомиолизом и полиорганной недостаточностью. В результате проведенного исследования было продемонстрировано существенное снижение концентрации отравляющего вещества, а также уровней миоглобина и инерлейкина-6 при

проведении селективной гемосорбции с использованием CytoSorb, что привело к последующему улучшению клинических показателей и благоприятному исходу [116].

Наиболее крупное из представленных в современной литературе клинических исследований было выполнено немецкими авторами [162]. В исследование были включены 43 пациента с тяжелым рабдомиолизом, которые соответствовали следующим критериям: наличие ОПП с анурией, уровень миоглобина в крови выше 5000 нг/мл до начала лечения, проведение селективной гемосорбции с использованием CytoSorb в течение не менее 90 мин. Выполняли анализ динамики концентрации миоглобина в крови за 24–36 часов до проведения гемосорбции, непосредственно до операции ЭКД и через 12–24 часа после начала перфузии. Полученные результаты свидетельствуют о достоверном снижении уровня сывороточного миоглобина за время проведения селективной гемосорбции с медианным уровнем редукции данного показателя на 29% [162].

Представленные данные о применении селективной гемосорбции цитокинов с использованием устройства CytoSorb при лечении рабдомиолиза, осложненного развитием ОПП, свидетельствуют о том, что данный адсорбер обеспечивает достаточно высокую степень элиминации миоглобина из системного кровотока. Указанный эффект может оказывать нефропротективное воздействие, предотвращая прогрессирование или купируя ОПП.

При этом в настоящее время клиническая эффективность применения селективной гемосорбции для лечения рабдомиолиза не может считаться доказанной, так как большинство публикаций, посвященных данной проблеме, описывает отдельные клинические случаи.

В то же время, единственное более крупное исследование, результаты которого опубликованы к настоящему моменту, имеет ряд существенных ограничений, связанных с отсутствием контрольной группы.

Кроме того, остается неясным влияние применения селективной гемосорбции в составе интенсивной терапии пациентов с рабдомиолизом на результаты лечения и исходы.

Следует отметить, что помимо системы CytoSorb к настоящему времени разработано еще несколько устройств для селективной гемосорбции, свойства которых потенциально позволяют адсорбировать миоглобин. К данным адсорберам относятся: Десепта (Гемос-ДС, Россия), Эфферон ЦТ (Эфферон, Россия), НА330 (Jafron Biomedical, КНР). Данные устройства зарегистрированы в России и применяются в клинической практике, однако опубликованных результатов исследований, посвященных изучению их эффективности при лечении рабдомиолиза, в настоящее время нет.

Заключение к главе 1

Представленные в обзоре литературы данные свидетельствуют о безусловной актуальности проблемы диагностики и лечения рабдомиолиза, развитие тяжелых форм которого сопровождается поражением значительных объемов мышечной ткани и приводит к развитию ОПП, что существенно осложняет течение основного патологического процесса и приводит к ухудшению исходов лечения. В структуре многочисленных этиологических факторов развития рабдомиолиза основными являются причины, связанные с острыми экзогенными интоксикациями, обусловленные в большинстве случаев употреблением наркотических веществ, алкоголя и его суррогатов, что обуславливает высокую актуальность данной проблемы для большинства практикующих врачей-реаниматологов не только в специализированных центрах, но и в многопрофильных стационарах.

Наибольший интерес современных исследователей и клиницистов связан с разработкой и применением новых подходов к проведению интенсивной терапии наиболее тяжелых вариантов течения рабдомиолиза, сопровождающихся развитием ОПП. При этом основным направлением улучшения результатов лечения данной категории пациентов представляется применение методов ЭКД, позволяющих элиминировать из внутренней среды организма факторы эндогенной интоксикации, являющиеся ведущим звеном патогенеза ОПП при рабдомиолизе. Имеющиеся данные свидетельствуют о недостаточной эффективности и

безопасности методик ЭКД, основанных на плазмозамещении, а их применение для предупреждения ОПП не получило широкого распространения вследствие отсутствия доказательств состоятельности подобного подхода.

Наиболее эффективными методами ЭКД для лечения ОПП при рабдомиолизе в настоящее время признаны различные модификации ЗПТ, при этом имеются данные о преимуществах использования массообменных устройств с высокой точкой отсечения и увеличения времени проведения операций, что позволяет обеспечить более высокие показатели редукции сывороточного уровня миоглобина. Среди режимов ЗПТ наибольший клиренс миоглобина обеспечивается гемодиализацией за счет сочетания диффузионного и конвекционного механизмов массопереноса.

Перспективным способом повышения эффективности ЭКД при рабдомиолизе, осложненном ОПП, представляется сочетание ЗПТ и селективной гемосорбции. Данная комбинация позволяет повысить степень редукции уровня миоглобина в крови, что может оказать положительное воздействие на течение ОПП. При этом данные, представленные в современных литературных источниках, не позволяют судить о преимуществах какого-либо метода ЭКД или их комбинации относительно влияния данных методик на динамику клинических и лабораторных показателей, а также на результаты лечения. Указанные обстоятельства обуславливают высокую актуальность, научную и клиническую значимость нашего исследования.

Глава 2. ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика пациентов

В проспективное мультицентровое рандомизированное 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». Распределение больных по полу и возрасту представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – 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

Из данных, представленных в Таблице 2.1, следует, что наиболее значительная часть пациентов (55%) относились к возрастной категории от 21 до 40 лет. Анализ возрастных и половых характеристик больных, включенных в исследование, продемонстрировал, что основной контингент пациентов составляли мужчины трудоспособного возраста.

Токсические вещества, воздействие которых привело к развитию рабдомиолиза, были разнообразными (Рисунок 2.1). 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;

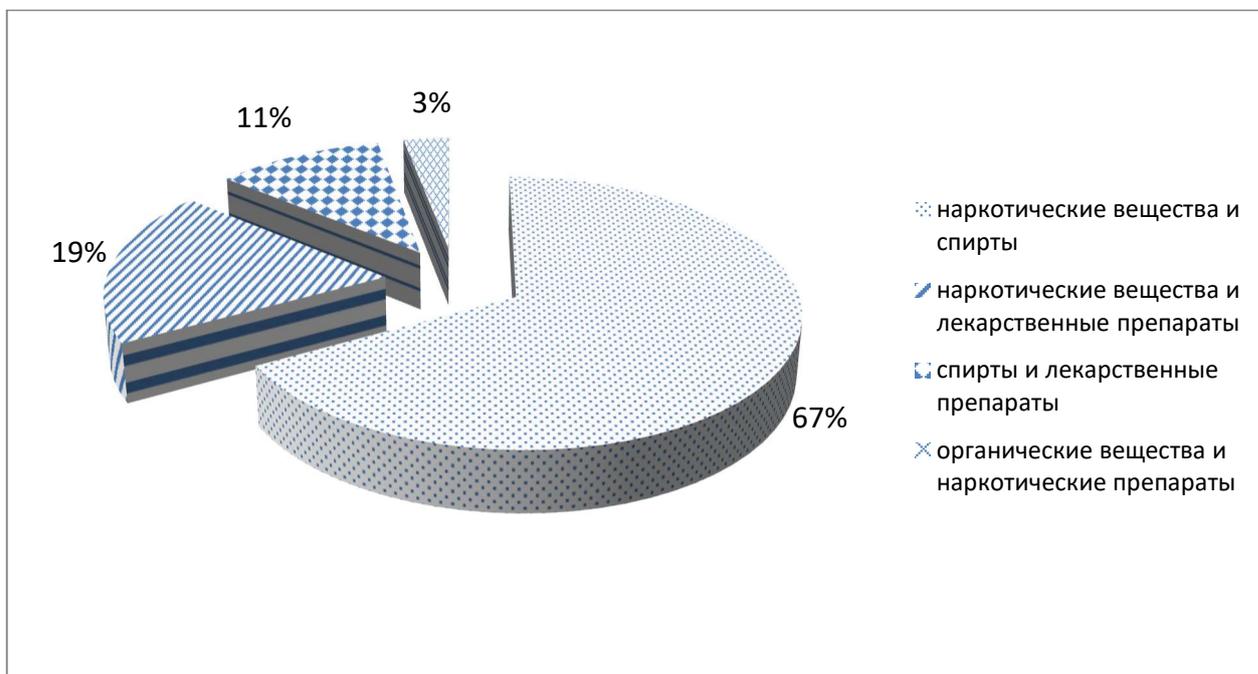


Рисунок 2.1 – Частота комбинированных отравлений среди исследуемых пациентов

У наибольшего числа пациентов с комбинированным характером экзогенной интоксикации было диагностировано отравление спиртами и наркотическими препаратами. Доля таких больных с рабдомиолизом составила 67% (65 пациентов). Наркотические вещества и лекарственные препараты встречались у 19 пациентов, спирты и лекарственные препараты у 11 пациентов и органические вещества, и наркотические препараты у 3 пациентов.

В структуре отравлений наркотическими препаратами 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%), каннабиоиды 2 пациента (2%) (Рисунок 2.2).

Среди отравлений спиртами преобладал этанол (72 пациента), на его долю приходилось 94%.

Также в ряде случаев диагностировали интоксикации изопропиловым – 3 пациента (3%), муравьиным – 1 пациент (2%) и салициловым спиртами – 1 пациент (Рисунок 2.3.).

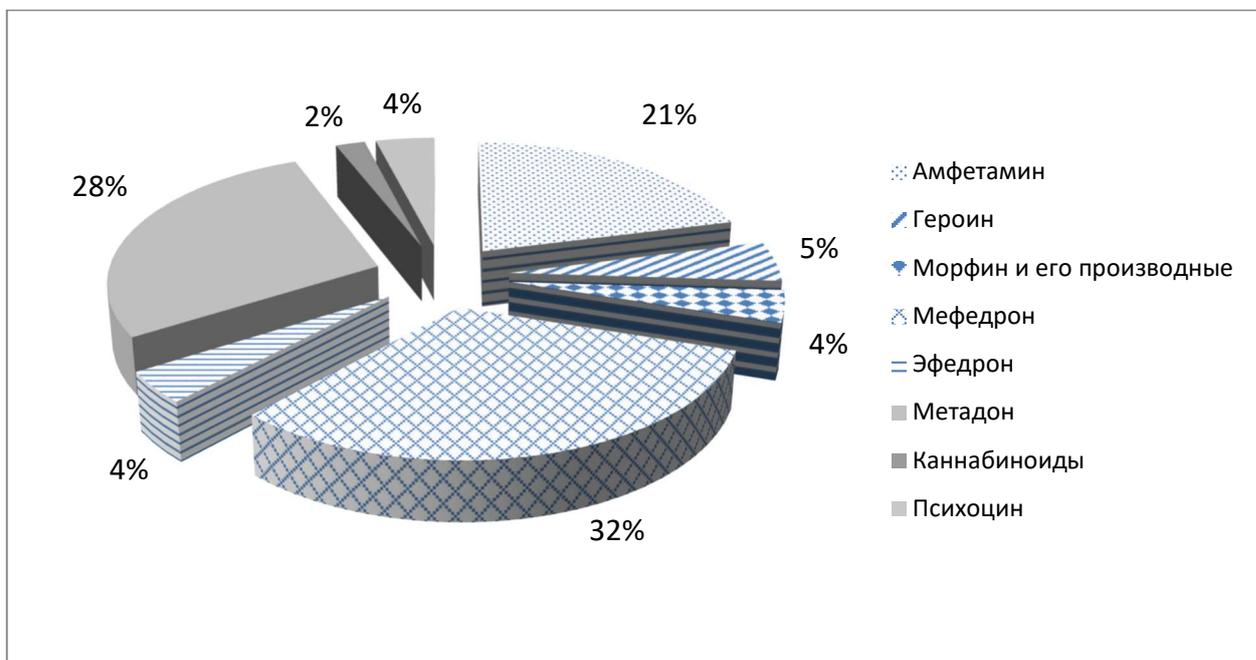


Рисунок 2.2 – Структура отравлений наркотическими препаратами

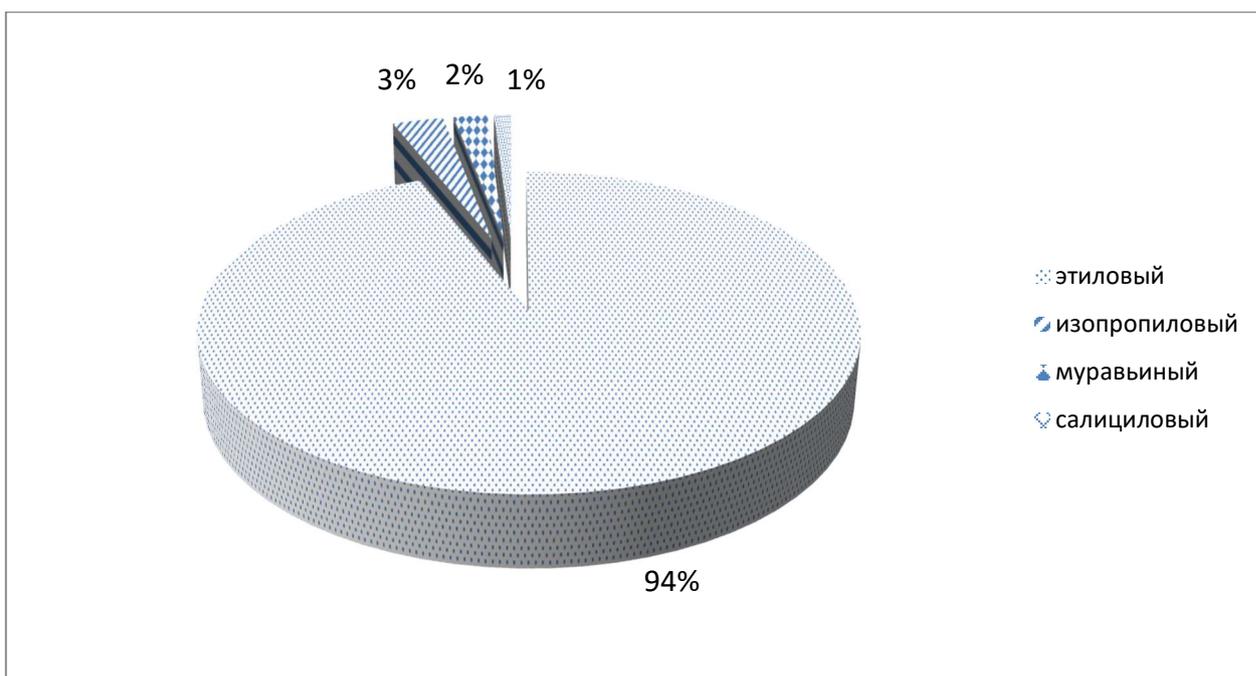


Рисунок 2.3 – Структура отравлений различными спиртами у исследуемых пациентов

Отравления лекарственными препаратами и органическими веществами встречались только в комбинациях с наркотическими препаратами и спиртами.

Распределение интоксикаций лекарственными веществами представлено на Рисунке 2.4.

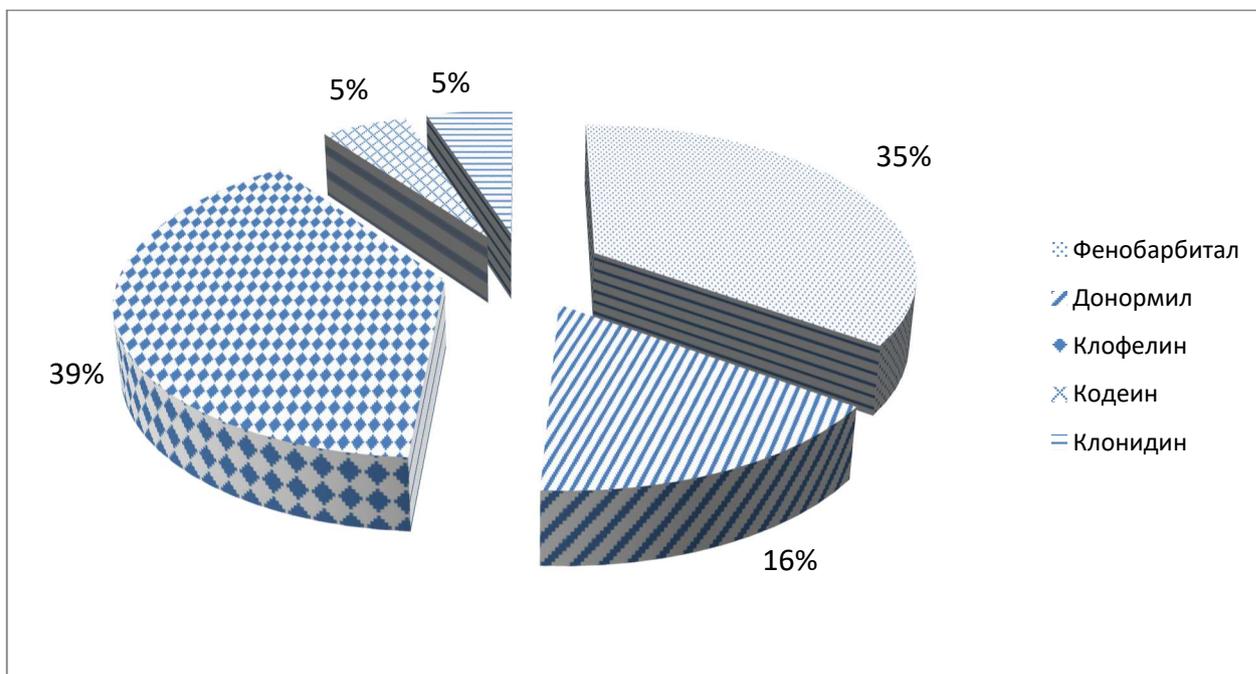


Рисунок 2.4 – Частота случаев отравления различными медикаментозными препаратами

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

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).

В ходе обследования пациентов применяли общепринятые принципы диагностики острого отравления и рабдомиолиза, описанные в отечественных и зарубежных литературных источниках. С целью выявления острого отравления проводили тщательный сбор анамнестических данных, позволяющих выявить факт наличия отравления или позволить 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), наличие и выраженность рабдомиолиза (уровень креатинфосфокиназы, миоглобина, аминотрансфераз крови, миоглобин в моче).

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;
- повышение уровней миоглобина и аминотрансфераз крови.

При поступлении в ОРИТ тяжесть состояния больных оценивали по шкале АРАСНЕ II, выраженность полиорганной недостаточности – по шкале SOFA. Динамику общего состояния и выраженности полиорганной дисфункции оценивали ежедневно по шкале SOFA.

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 (SvO₂) и артериальной (SaO₂) 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.

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.

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.

Всем пациентам с токсическим рабдомиолизом выполняли мероприятия комплексной интенсивной терапии, которые включали: инфузионную терапию, введение диуретиков, коррекцию нарушений КОС и ВЭБ, нутриционную поддержку, предупреждение тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта, по показаниям – инотропную и/или вазопрессорную поддержку, антидотную терапию, респираторную поддержку.

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 КИМ-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 сопровождалось 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 гиперкалигистии;
- 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 постоянной 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, осложненного 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 анализа клинической картины токсического рабдомиолиза у исследуемых пациентов было установлено, что мышечная боль наблюдалась у 67 пациентов (68,4%), отек конечностей отмечался у 50 (51%) больных, изменение цвета мочи выявлено в 61 случае (62,3%) (Рисунок 2.5).

Анализ структуры органной дисфункции у вошедших в исследование пациентов выявил, что 37 пациентов (37,8%) имели признаки острой сердечно-сосудистой недостаточности, 36 (36,7%) – острой дыхательной недостаточности, у 14 (14,4%) пациентов был диагностирован отек головного мозга. В 24 случаях (24,4%) выявлена печеночная недостаточность. Нарушения в системе гемостаза наблюдались у 62 (63,9%) больных.

Анализ наиболее значимых клинических и лабораторных параметров у пациентов в исследуемых группах при поступлении в ОРИТ выявил, что основные показатели, в том числе тяжесть состояния больных и выраженность ПОН, в четырех группах были сопоставимы.

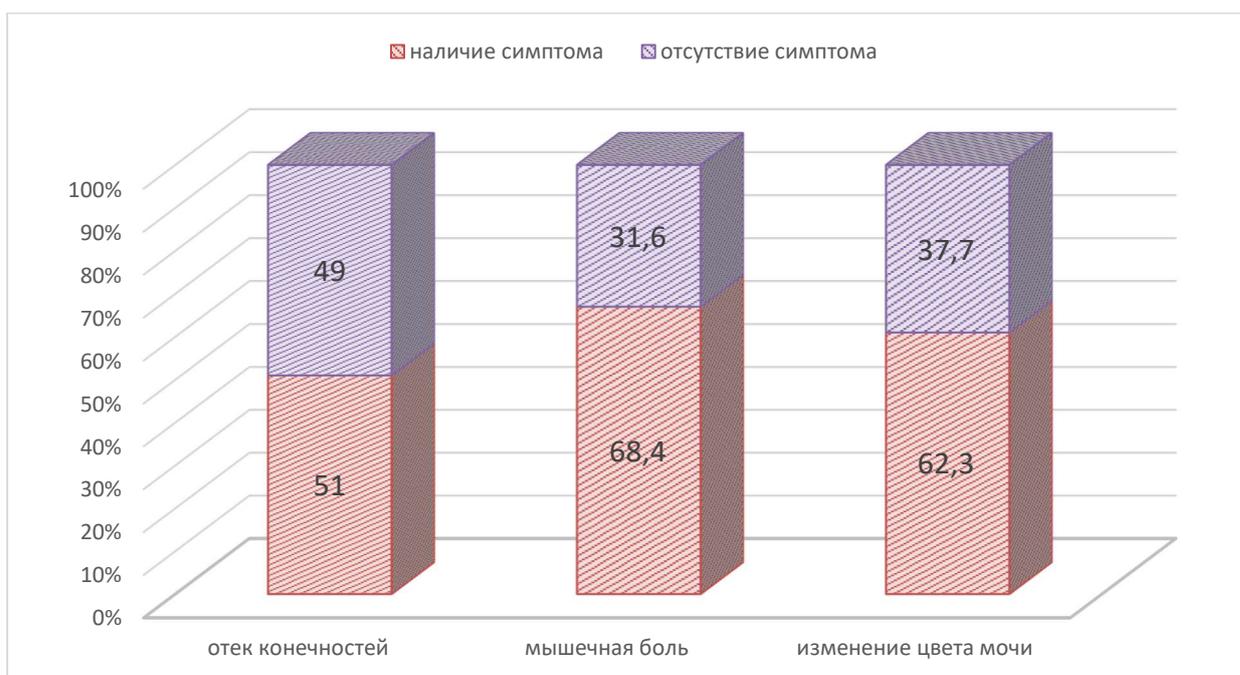


Рисунок 2.5 – Наличие симптомов рабдомиолиза у исследуемых пациентов, %

Исходные значения клинических показателей в исследуемых группах представлены в Таблице 2.2 и на момент включения в исследование полностью сопоставимы и статистически значимо не отличались между собой ($p > 0,05$) для всех параметров.

Таблица 2.2 – Клинические показатели в исследуемых группах при поступлении в ОРИТ

Показатели	1-я группа (n = 28)	2-я группа n = 29)	3-я группа (n = 24)	4-я группа (n = 17)
Возраст, годы	33 (27; 37)	31 (24; 35)	33,5 (27,5; 46,25)	32 (23; 25)
APACHE II, баллы	18 (16; 20)	22 (18; 24)	22 (21; 26)	19 (18; 21)
SOFA, баллы	6 (5; 7)	7 (6; 8)	8 (6; 10,5)	7 (6; 9)
Шкала ком Glasgow, баллы	13 (11; 13)	12 (9; 13)	11 (8; 12)	13 (10; 13)
Среднее АД, мм рт. ст.	81 (76; 83)	77 (68,5; 80,5)	73,5 (66; 78)	78,5 (72; 81,5)
ЧСС, в минуту	106 (104; 109)	109 (106; 114)	111 (107; 118)	107 (104; 112)
ЦВД, см водн. ст.	2 (1; 3)	1 (0; 2)	1 (0; 3)	2 (1; 2)
Индекс оксигенации, мм рт. ст.	310 (301; 324)	284 (273; 307,5)	273,5 (264,3; 296,3)	320 (260; 350)
Диурез почасовой, мл	49 (38; 57)	43 (35; 52)	40,5 (36; 47)	46,5 (41,5; 49)
<i>Примечание – Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля</i>				

В Таблице 2.3. представлены основные лабораторные показатели пациентов в исследуемых группах при поступлении в ОРИТ.

Таблица 2.3 – Лабораторные показатели в группах пациентов при поступлении в ОРИТ

<i>Показатели</i>	<i>1-я группа (n = 28)</i>	<i>2-я группа n = 29)</i>	<i>3-я группа (n = 24)</i>	<i>4-я группа (n = 17)</i>
<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	11,5 (8,6; 12,2)	12,3 (9,6; 17,7)	14,5 (11,4; 18,8)	14,2 (9,3; 16,5)
П/я нейтрофилы, %	12 (10; 14)	14 (9,5; 16,5)	15,5 (12,8; 18,5)	12 (10; 14)
Эритроциты, $\times 10^9/\text{л}$	4,6 (4,3; 5,3)	5,4 (4,6; 6,3)	5,3 (4,9; 5,9)	5,4 (5,1; 5,9)
Гемоглобин, г/л	150 (138; 162)	158 (143; 177)	157 (142,8; 173,3)	167 (150; 177)
Гематокрит, %	42,4 (40,9; 44,2)	49 (42,1; 53,9)	47,3 (44,1; 55,3)	49,6 (46,3; 58,7)
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	244 (197; 297)	229 (188,5; 288,5)	213,5 (170,5; 284,8)	212 (180; 252)
Общий белок, г/л	67 (61,3; 71,3)	67,8 (61,4; 78,5)	65,9 (55,5; 70,5)	72,7 (69,1; 73,7)
Альбумин, г/л	32,5 (31; 34,7)	34,3 (31,6; 41,1)	32,9 (29,7; 35,5)	42,1 (37; 44)
Мочевина, ммоль/л	11,6 (9,5; 13,1)	14,3 (11; 16,7)	17,1 (14,3; 23,9)	4,9 (3,4; 8,7)
Креатинин, мкмоль/л	212 (187; 231)	247 (214,5; 284,9)	275 (234,6; 301,2)	193,9 (156; 250,1)
АлАТ, ЕД/л	246 (178; 285,1)	224 (152; 266)	263,1 (197,4; 386,8)	214 (183,2; 249,3)
АсАт, ЕД/л	166,4 (147,1; 193,3)	206,1 (183,2; 309)	189,8 (105,7; 253,1)	155,2 (125,7; 334,5)
Общий билирубин, мкмоль/л	11,5 (8,3; 15)	15,5 (8,1; 22,9)	14,9 (8,3; 32,6)	8,9 (5,9; 16,3)
Прямой билирубин, мкмоль/л	2,9 (2,1; 3,5)	3,2 (2,1; 7)	3,8 (2,3; 12,7)	2,1 (1,3; 5,3)
Щелочная фосфатаза, мкмоль/л	92 (75; 112,1)	108 (98,3; 138)	105 (83,5; 135,7)	98 (57; 145)
ЛДГ, МЕ/л	105 (84; 136,3)	152 (117; 174)	182,2 (124,7; 213)	124 (101; 321,8)
Амилаза, ЕД/л	102 (41,6; 158,5)	110,3 (44; 203,8)	115,1 (61,8; 241,9)	81,8 (54,5; 124)
Лактат, ммоль/л	3,1 (1,6; 4,1)	5,0 (1,9; 6,9)	5,7 (2,6; 7,2)	4,3 (3,5; 5,5)
Калий, ммоль/л	3,5 (3,2; 3,9)	3,9 (3,1; 4,9)	3,0 (2,7; 4,1)	3,7 (3,1; 4,0)
Натрий, ммоль/л	139 (136; 142)	138 (133,5; 141,5)	136,5 (128,8; 142)	141 (133; 143)
Кальций, ммоль/л	0,85 (0,8; 0,92)	0,61 (0,54; 0,71)	0,6 (0,46; 0,71)	0,63 (0,57; 0,68)
Хлор, ммоль/л	102 (98,3; 104)	102 (95; 106,5)	98 (95,8; 105,5)	103 (100; 105)
pH	7,31 (7,27; 7,37)	7,25 (7,21; 7,35)	7,23 (7,16; 7,33)	7,25 (7,22; 7,31)
BE, ммоль/л	-6,7 (-7,4; -5,4)	-7,4 (-9,2; -5,1)	-8,8 (-11,4; -6,5)	-7,2 (-9,4; -5,8)
PaO ₂ , мм рт. ст.	75 (65; 82)	72 (61; 84,5)	76 (70; 82,3)	74 (64; 81)

Продолжение таблицы 2.3

<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
SvO ₂ , %	69,4 (64,0; 74,8)	66 (52,2; 73,1)	64,7 (51,7; 70,1)	61,1 (52,5; 72,0)
АЧТВ, сек.	29,8 (27,8; 33,2)	30 (23,7; 41,6)	25,3 (23,3; 30,3)	25,3 (22,9; 26,1)
МНО	1,06 (1,01; 1,19)	1,24 (0,99; 1,55)	1,12 (1,0; 1,6)	1,06 (1,01; 1,2)
Фибриноген, г/л	3,5 (2,8; 4,8)	4,1 (2,4; 4,9)	3,6 (2,4; 5,0)	2,7 (2,2; 2,8)
КФК, ЕД/л	14524 (13315; 16231)	19970 (16793; 24309,5)	19431,5 (14385; 29786,5)	15876 (14245; 16941)
Миоглобин, мкг/л	1025,3 (859; 1112,3)	1316 (1062,1; 1405,5)	1195 (739; 1443,75)	1185 (842; 1297,6)
КИМ-1, пг/мл	0,71 (0,48; 0,91)	1,02 (0,74; 1,21)	0,94 (0,68; 1,17)	0,83 (0,55; 1,07)
Цистатин С, мг/л	32,8 (21,2; 41,4)	48,1 (35,3; 60)	44 (33,3; 50,7)	39 (27,2; 46,3)
<i>Примечание – Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля</i>				

Исходные значения основных лабораторных показателей в исследуемых группах на момент включения в исследование сопоставимы и статистически значимо не отличались между собой ($p > 0,05$) для всех параметров.

В ходе исследования выполняли сравнительный анализ динамики широкого спектра клинических и лабораторных показателей между пациентами каждой из групп (лейкоцитоз, лейкоцитарная формула, гемодинамические и респираторные параметры, сроки стабилизации гемодинамики, сроки проведения респираторной поддержки, сроки восстановления функции почек, баллы по шкалам SOFA и APACHE II), а также сроков нахождения в ОРИТ и в стационаре, частоты летальных исходов.

2.2. Клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования

При выполнении исследования больным с токсическим рабдомиолизом проводили всестороннее клиническое, лабораторное и инструментальное обследование и сравнительный анализ данных параметров между пациентами разных групп. Клинические и лабораторные показатели определяли при

поступлении в ОРИТ, в ходе динамического наблюдения в процессе интенсивной терапии, а также до начала и после завершения операций ЭКД.

Всем пациентам круглосуточно осуществляли мониторинг функций жизненно важных органов и систем путем неинвазивного измерения артериального давления, центрального венозного давления, оценки частоты сердечных сокращений, сатурации кислорода капиллярной крови, показателей газового состава артериальной и венозной крови, кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ). При проведении статистического анализа учитывали худший показатель за истекшие сутки.

Тяжесть состояния пациентов при поступлении в отделение реанимации и интенсивной терапии оценивали по шкале APACHE II, степень выраженности полиорганной дисфункции – по шкале SOFA. Динамику тяжести общего состояния и выраженности полиорганной недостаточности оценивали по шкале SOFA ежедневно. Ежедневно оценку функции почек выполняли оценкой динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемого с помощью формулы СКД-ЕРІ по уровню цистатина С. Всем пациентам выполняли диагностику ОПП с определением его стадии по классификации KDIGO, а также регистрировали длительность почечной недостаточности и ее исходы.

В ежедневном режиме проводили оценку ряда лабораторных показателей. Определяли количество эритроцитов, тромбоцитов, лейкоцитов, ретикулоцитов, уровень гемоглобина, абсолютное и относительное содержание субпопуляций лейкоцитов. Определяли гематокрит и эритроцитарные индексы: средний объем эритроцита (MCV), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCHC), распределение эритроцитов по величине (RDW).

Исследование клинического анализа крови было выполнено с помощью гематологического анализатора Drew D-3 (DrewScientific, Великобритания). Подсчет ретикулоцитов осуществляли посредством микроскопии материала, оценку лейкоцитарной формулы выполняли унифицированным методом с окраской мазков крови и визуальным мониторингом. В Таблице 2.4. представлено описание методов изучения показателей клинического анализа крови, которые применяли в ходе проведения исследования.

Таблица 2.4 – Применяемые методы исследования показателей клинического анализа крови

№	Определяемый показатель	Метод	Принцип метода	Производитель реактива
1	Гемоглобин	Унифицированный гемоглобинцианидный	Спектрофотометрический	DrewScientific, Великобритания
2	Эритроциты	Унифицированный	Кондуктометрический	
3	Лейкоциты			
4	Тромбоциты			
5	Hct, MCV, MCHC, RDW	Расчетные показатели		
6	Лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, базофилы, эозинофилы	Унифицированный	Кондуктометрический	DrewScientific, Великобритания
7	Ретикулоциты	Микроскопия материала	Окраска ретикулоцитов	Sarstedt, ФРГ
8	Определение СОЭ	Унифицированный	Метод Вестербюргена	
9	Лейкоцитарная формула	Унифицированный с окраской мазков крови	Подсчет форменных элементов крови	«ЭкоЛаб», Россия

При проведении биохимического анализа крови оценивали такие показатели, как общий и прямой билирубин, общий белок, альбумин, амилаза, АСТ, АЛТ, глюкоза, креатинин, мочевины, холестерин, лактатдегидрогеназа, кретинофосфокиназа, МВ-фракция КФК, определяли уровень СРБ и прокальцитонина. Исследования выполняли с помощью биохимического анализатора Dimension X-pand (Siemens, ФРГ). Описание методов исследования показателей биохимического анализа крови представлено в Таблице 2.5.

Исследование показателей системы гемостаза в крови выполняли с помощью автоматического коагулометра DestinyPlus (Teoad, Ирландия) с определением фибриногена, активированного частичного тромбопластинового времени крови (АЧТВ), протромбинового времени и международного нормативного отношения (МНО). Определение уровня лактата, показателей кислотно-основного состояния, электролитного и газового состава крови выполняли на анализаторе ABL-835 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания) унифицированным методом, потенциометрическим способом с использованием реактивов фирмы (Siemens, ФРГ).

Таблица 2.5 – Применяемые биохимические методы исследования

№	Показатель	Метод	Принцип метода
1	Определение общего билирубина сыворотки крови	Ендросска – Грфа	Унифицированно-фотометрический
2	Определение прямого билирубина сыворотки крови	Реакция с диазотированной сульфаниловой кислотой	
3	Определение общего белка	Биуретовая реакция	
4	Общий альбумин	Реакция с бромирезоловым пурпуровым и реакция с бромиризоловым зеленым	Фотометрический
5	Определение амилазы сыворотки крови	Реакция с 2-хлоро-4-нитрофенилмальтоотриазинном	Кинетический
6	Определение активности АЛТ, АСТ	IFCC трис-буфер с пиридоксольфосфотом	
7	Определение глюкозы	Гексокиназный метод	Колориметрический
8	Определение креатинина	Реакция Яффе с пикриновой кислотой	
9	Определение мочевины	Энзиматический уреазный	
10	Определение активности ЛДГ	Реакция лактат-пируват	Кинетический
11	Определение холестерина	Экзаматический CHOD-PAP метод	Колориметрический
12	Определение КФК	Оптический тест Варбурга: реакция с диацетилом и α -нафтолом	Спектрофотометрический
13	Определение КФК-МВ		
14	Определение СРБ	Метод иммунотурбидиметрии	
15	Определение РСТ	Реакция моноклональных антител	Люминометрия
<i>Примечание</i> – Производитель реактива: Siemens, ФРГ			

Таблица 2.6 – Применяемые методы исследования показателей гемостаза

№	Показатель	Метод	Принцип метода	Реактив
1	Фибриноген	Клоттинговый	Унифицированный	Teoad, Ирландия
2	АЧТВ	Клоттинговый	Унифицированный	Teoad, Ирландия
3	Протромбиновое время	Клоттинговый	Унифицированный	Teoad, Ирландия
4	МНО	Клоттинговый	Унифицированный	Teoad, Ирландия

Общий анализ мочи проводили с применением автоматических анализаторов Iris iQ200 (IRIS International Inc., США) и AUTION MAX™ AX-4030 (Arkray, Япония) с определением pH, относительной плотности мочи, содержания белка, билирубина, глюкозы, кетоновых тел, лейкоцитов, эритроцитов.

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 Olimpus AU 2700 (Olimpus, 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/HAVCR Quantikine ELISA Kit. Итоговые результаты анализов получали в количественном отображении.

С целью определения локализации и характера поражения мышечных массивов, а также выявления осложнений основного патологического процесса, при обследовании пациентов применяли такие визуализационные методы, как ультразвуковое исследование (УЗИ) и спиральная компьютерная томография (КТ). Для проведения УЗИ использовали портативный ультразвуковой аппарат DP-50 (Mindray, КНР). При исследовании поверхностных мягкотканых структур применяли линейный датчик с диапазоном частот 7–13 МГц. УЗИ органов брюшной полости и малого таза выполняли с помощью конвексного датчика (диапазон частот 2–5 МГц). Для исследования органов грудной полости использовали фазированный датчик с диапазоном частот 2,5–5 МГц.

Спиральную КТ проводили посредством применения рентгеновского компьютерного томографа HiSpeedCTSystem (General Electric, США). При этом использовали специфичную для исследуемой области тела ширину радиологической плотности.

2.3. Характеристика методов интенсивной терапии

Всем пациентам с токсическим рабдомиолизом проводили мероприятия комплексной интенсивной терапии. Основными направлениями лечения были:

1) инфузионная терапия кристаллоидными и коллоидными растворами (20% альбумин);

2) коррекция нарушений КОС крови и внутриклеточного ацидоза путем внутривенного введения раствора гидрокарбоната натрия;

3) внутривенное введение петлевых диуретиков с целью поддержания адекватного темпа диуреза;

4) введение осмотического диуретика при сохранении у пациента диуреза на уровне более 20 мл/час;

5) экстракорпоральная детоксикация;

6) инотропная и/или вазопрессорная поддержка при развитии острой сердечно-сосудистой недостаточности;

7) респираторная поддержка (инвазивная или неинвазивная вентиляция легких) в случае развития острой дыхательной недостаточности;

8) нутриционная поддержка (в зависимости от тяжести состояния пациента): самостоятельный прием пищи, введение питательных смесей через назогастральный зонд, парентеральное питание;

9) комплекс мероприятий, направленный на предупреждение тромбоэмболических осложнений (физические и медикаментозные методики);

10) профилактика стресс-язв желудочно-кишечного тракта (ингибиторы протонной помпы);

11) при развитии бактериальных инфекций – антибактериальная терапия в эмпирическом режиме с переходом на целенаправленную при получении результатов бактериологического исследования.

С целью обеспечения регидратации и коррекции других нарушений ВЭБ, обеспечения адекватной системной и почечной гемоперфузии за счет нормализации волемического статуса, коррекции гемодинамических нарушений, поддержания адекватного темпа диуреза всем пациентам проводили инфузионную

терапию. В большинстве случаев основную часть инфузионных сред составляли кристаллоидные растворы: 0,9%-й раствор хлорида натрия и 5%-й раствор глюкозы, а также другие электролитные растворы. При наличии гипоальбуминемии осуществляли внутривенное введение 10%-х или 20%-х растворов альбумина. При расчете объема проводимой инфузионной терапии ориентировались на достижение ряда целевых параметров: среднего АД более 65 мм рт. ст., ЦВД от 5 до 12 см водн. ст., нормальных значений показателей ВЭБ, сатурации кислорода в смешанной венозной крови ($ScvO_2$) > 70%, диаметра нижней полой вены по данным УЗИ 1,5–2,5 см.

С целью коррекции нарушений КОС и предупреждения осаждения конгломератов миоглобина в почечных канальцах за счет нивелирования внутриканальцевого ацидоза пациентам с токсическим рабдомиолизом проводили внутривенную инфузию 4%-го раствора гидрокарбоната натрия. При коррекции КОС ориентировались на поддержание щелочной среды мочи (рН более 7,0).

Всем пациентам с токсическим рабдомиолизом после купирования дегидратации и нормализации волемического статуса применяли фуросемид в качестве компонента диуретической терапии, направленной на поддержание темпа диуреза более 300 мл/час с целью сохранения тока жидкости в почечных канальцах для предупреждения их обструкции осаждающимся миоглобином и мочевой кислотой. Форсирование диуреза проводили под контролем показателей волемии и расчетного гидробаланса.

Высокий темп диуреза также поддерживали путем внутривенного введения 200–400 мл 15%-го раствора маннитола в сутки со скоростью 10 мл/час. Важным условием безопасного применения маннитола являлось начало его введения на фоне сохраненного диуреза с темпом не менее 20 мл/час, что обеспечивало предупреждение развития отека легких.

Инотропную и вазопрессорную поддержку проводили всем больным с нестабильной гемодинамикой (37,8% от всех пациентов, включенных в исследование). Препаратом выбора являлся норадреналин, который вводили путем непрерывной внутривенной инфузии. При расчете дозы и скорости введения

препарата учитывали показатели гемодинамики. В качестве целевых показателей принимали уровень среднего АД не ниже 65 мм рт. ст., а у больных с гипертонической болезнью – не ниже 80 мм рт. ст.

36 пациентам (36,7%) проводили респираторную поддержку вследствие развития острой дыхательной недостаточности. Выбор конкретных режимов и параметров ИВЛ осуществляли в зависимости от степени выраженности нарушений респираторной функции и ЦНС. Целью проведения респираторной поддержки являлось достижение физиологических значений таких показателей газообмена, как сатурация кислорода по данным газового состава крови (SaO_2), сатурация кислорода по данным пульсоксиметрии (SpO_2), парциальное напряжение кислорода в крови (PaO_2), парциальное напряжение углекислого газа в крови (PaCO_2), парциальное давление углекислого газа в выдыхаемом воздухе (PetCO_2).

В зависимости от тяжести состояния пациента, уровня сознания и степени нарушения функции желудочно-кишечного тракта проводили нутритивную поддержку путем самостоятельного приема пищи, введения сбалансированных питательных смесей через назогастральный зонд или парентерального питания. Калорийность питания осуществляли индивидуально в зависимости от потребностей пациента и составляла в среднем от 1500 до 3000 ккал в сутки.

Всем пациентам в ОРИТ проводили профилактику тромбоэмболических осложнений путем введения нефракционированного или низкомолекулярных гепаринов, адекватное обезболивание, мероприятия общего ухода.

2.4. Характеристика операций экстракорпоральной детоксикации

В составе интенсивной терапии на ранней стадии развития ОПП пациентам с токсическим рабдомиолизом, включенным во 2-ю, 3-ю и 4-ю группы, в качестве методов ЭКД применяли неселективную гемоперфузию и гемодиализацию изолированно (для 3-й и 4-й групп) или в комбинации (для 2-й группы).

Операции СГ выполняли в качестве самостоятельного метода ЭКД или непосредственно перед проведением ГДФ. Для проведения наружной

гистерографии (НГ) 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 гемопротессора 5008S (Fresenius Medical Care, ФРГ). Применяли кровопроводящие магистрали AV-Set-ONLINE plus 5008, сухой бикарбонатный концентрат Bibag® 5008-650 g, кислотный канцентрат AC-F 313/1. В качестве массообменного устройства использовали высокопроницаемые гемофильтры FX800HDF или FX1000HDF (B.Braun Avitum AG, ФРГ) на основе синтетической мембраны «Helixone®», изготовленной из модифицированного полисульфона. 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. Для обеспечения проведения ГДФ применяли систему водоподготовки обратного осмоса Agua WTU (Fresenius Medical Care, ФРГ).

Пациентам с нестабильной гемодинамикой операции ГДФ проводили в продленном режиме с помощью аппарата MultiFiltrate (Fresenius Medical Care). Применяли стандартный набор картриджа «Kit-8», который содержит комплект кровепроводящих магистралей и высокопроницаемый гемофильтр AV1000S, на основе полисульфоновой мембраны с площадью поверхности 1,8 м². Точка отсечения (cut-off point) мембраны гемофильтров составляет приблизительно 30 кДа, что позволяет эффективно удалять из кровотока эндогенные токсины с молекулярной массой ниже указанного значения. Скорость кровотока продленной

ГДФ составляла от 200 до 300 мл/мин, что позволяло поддерживать достаточную скорость ультрафильтрации и объем замещения, а также избежать значимой рециркуляции. Суммарная скорость потока диализата и субституата (доза заместительной почечной терапии) при этом находились в пределах 30–40 мл/кг в сутки. Операцию проводили в режиме постдилюции.

Подбор объема и скорости ультрафильтрации выполняли в индивидуальном порядке в зависимости от потребности конкретного пациента. Продолжительность ПГДФ составляла от 10 до 20 часов. При проведении ЭКД применяли стандартные бикарбонатные диализирующие (диализат) и замещающие (субституат) растворы, которые имели идентичный состав официального приготовления в двухкомпонентной упаковке объемом 5000 мл (Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Состав электролитов в диализирующих и замещающих растворах

	Na ²⁺ , ммоль/л	K ⁻ , ммоль/л	Ca ²⁺ , ммоль/л	Mg ²⁺ , ммоль/л	Cl ⁻ , ммоль/л	Глюкоза, ммоль/л	Осмолярность, мосм/л
Accusol	140	4	2,33	0,67	113	7,4	298
Multibik	140	4	1,5	0,5	111	5,5	300
Duosol	140	4	1,5	0,5	111,5	5,5	300

С целью стабилизации крови при проведении операций ЭКД применяли системную антикоагуляцию в виде болюсного введения нефракционированного гепарина непосредственно перед началом ЭКД. Дозу антикоагулянта рассчитывали, исходя из лабораторных показателей состояния системы гемостаза. При проведении операции выполняли продленную инфузию гепарина со скоростью 500–1000 ЕД/час под контролем АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) с целевыми значениями 70–90 сек. Исследование АЧТВ с целью контроля адекватности системной антикоагуляции выполняли каждые 2–4 ч в период проведения ЭКД, при необходимости осуществляли коррекцию скорости введения гепарина.

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. При

лечении 98 пациентов, включенных в исследование, было использовано 119 катетеров, что составляет в среднем 1,2 катетера на одного больного.

В Таблице 2.8 представлена частота случаев катетеризаций различных центральных вен с целью проведения ЭКД.

Таблица 2.8 – Частота случаев катетеризации различных центральных вен

Кол-во, шт. (%)	Бедренная вена		Внутренняя яремная вена		Подключичная вена	
	справа	слева	справа	слева	справа	слева
116 (100%)	27 (23,3%)	18 (15,5%)	23 (19,8%)	21 (18,1%)	16 (13,8%)	11 (9,5%)

2.5. Статистическая обработка результатов исследований

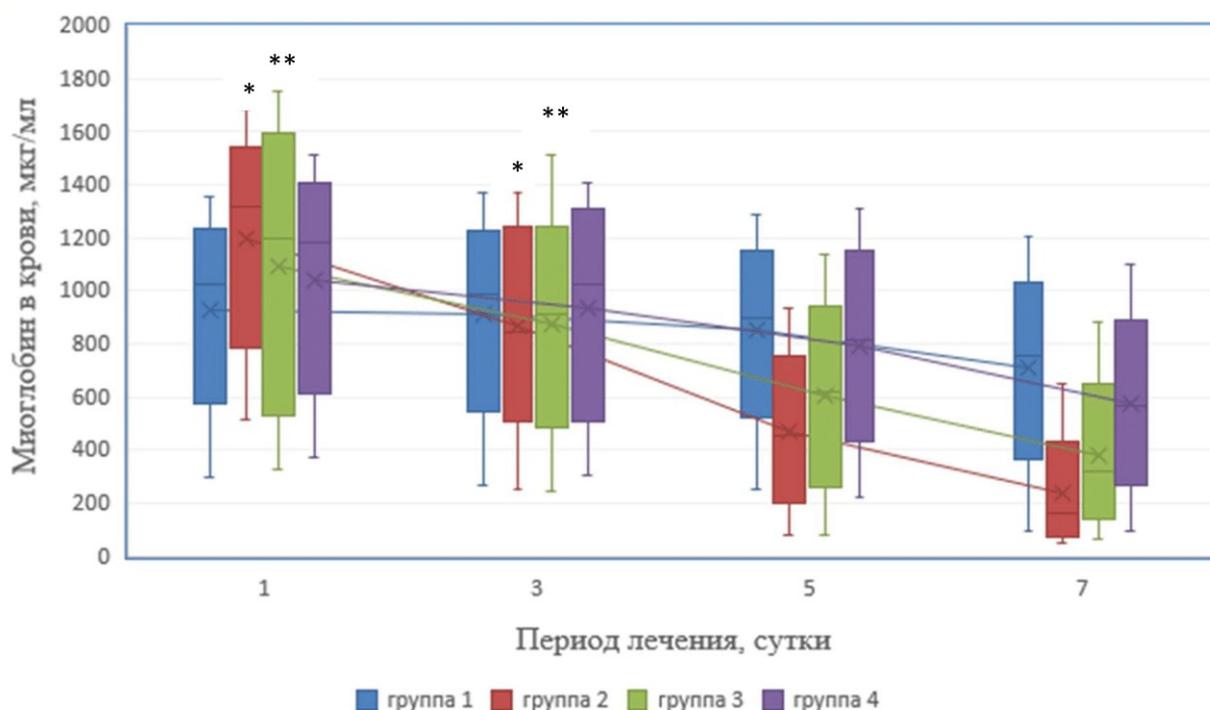
Полученные в результате исследования данные, представлены как медиана и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). С целью характеристики нормальности распределения данных использовали метод Колмогорова – Смирнова. Для проверки статистических гипотез, учитывая небольшое число наблюдений в группах, 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. С целью установления наличия корреляционных связей и их силы использовали анализ ранговой корреляции Спирмена. В качестве критического уровня статистической значимости рассматривали вероятность безошибочного прогноза, равную 95% ($p = 0,05$). Полученные в результате проведения исследования данные заносили в таблицы Microsoft Excel. Статистическую обработку данных выполняли на персональном компьютере с использованием программы статистического анализа SPSS, версия 22.0 (SPSS Inc.).

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Исследование динамики лабораторных показателей

3.1.1. 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 в крови. Результаты анализа динамики миоглобина крови у пациентов в исследуемых группах в течение первой недели после поступления в ОРИТ представлены на Рисунке 3.1.



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями миоглобина крови во 2-й группе в 1-е и 3-и сутки; ** – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями миоглобина крови в 3-й группе в 1-е и 3-и сутки

Рисунок 3.1 – Результаты исследования динамики концентрации миоглобина крови в исследуемых группах в течение 1-й недели лечения

При анализе динамики концентрации миоглобина в крови у пациентов с токсическим рабдомиолизом было установлено, что во всех исследуемых группах отмечалось постепенное снижение данного показателя в течение 1-й недели лечения в ОРИТ. При этом имелись значимые различия в скорости

снижения уровня миоглобина в зависимости от тактики проводимой интенсивной терапии и метода экстракорпоральной детоксикации. Динамика данного показателя с 1-х по 3-и сутки отражала снижение концентрации миоглобина в крови в результате проведения первой операции (или комбинации операций) ЭКД для 2–4-й групп или детоксикационный эффект от изолированного применения стартовой консервативной интенсивной терапии в течение двух суток после поступления в ОРИТ для первой группы. В Таблице 3.1. представлены подробные данные о снижении миоглобинемии с первых по третьи сутки лечения в исследуемых группах, что имеет важное значение для отдаленных результатов.

Таблица 3.1 – Динамика показателей концентрации миоглобина в крови в течение первых трех суток интенсивной терапии

<i>Группа</i>	<i>Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л</i>	<i>Миоглобин на 3-и сутки, мкг/л</i>	<i>Степень снижения, %</i>	<i>Статистическая значимость различий (p)</i>
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
<i>Примечание – Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля</i>				

Внутригрупповая динамика с 1-е по 3-е сутки продемонстрировала, что наиболее выраженное снижение уровня миоглобина наблюдали у пациентов 2-й группы (35,9%), у которых применяли комбинированную тактику ЭКД. Вторым по скорости редукции данного показателя стал результат в 3-й группе (23,7%) на фоне проведения ГДФ. Следует отметить что снижение носило статистически значимые различия по отношению к исходным цифрам ($p = 0,014$ и $p = 0,037$). Применение гемосорбции у пациентов 4-й группы сопровождалось снижением концентрации миоглобина в крови на 13,6%. Изменения уровня миоглобина в течение начального периода лечения в данной группе не имели статистически достоверной значимости ($p > 0,05$), однако приближались к ней ($p = 0,057$). Наименьшее снижение выраженности миоглобинемии наблюдалось в группе

консервативной терапии (3,8%), которое не являлось статистически значимым ($p = 0,139$).

Существенные различия наблюдали при исследовании снижения уровня миоглобина в крови в течение первой недели лечения в ОРИТ у пациентов в разных исследуемых группах. Дальнейшая динамика снижения концентрации миоглобина с 1-х по 7-е сутки лечения на фоне применения разных методов ЭКД представлена в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Динамика показателей концентрации миоглобина в крови с первых по седьмые сутки интенсивной терапии

Группа	Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л, Ме (25; 75)	Миоглобин на 7-е сутки, мкг/л, Ме (25; 75)	Степень снижения, %	<i>p</i>
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; Ме (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля; * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 2 и 3; *** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 2 и 4; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 3 и 4

Закономерное статистически значимое снижение концентрации миоглобина в крови в течение первой недели лечения наблюдалось во всех исследуемых группах. При этом скорость снижения существенно различалась между всеми исследуемыми группами. Наиболее значительная редукция миоглобинемии наблюдалась во 2-й группе (88,0%), наименьшая – в 1-й группе (26,3%). Данное обстоятельство отражает разницу детоксикационного потенциала по отношению к миоглобину комбинированной методики ЭКД и изолированной консервативной интенсивной терапии. На 14,6% менее эффективным для элиминации миоглобина из системного кровотока оказалось применение ГДФ (73,4%) по сравнению с использованием комбинированной

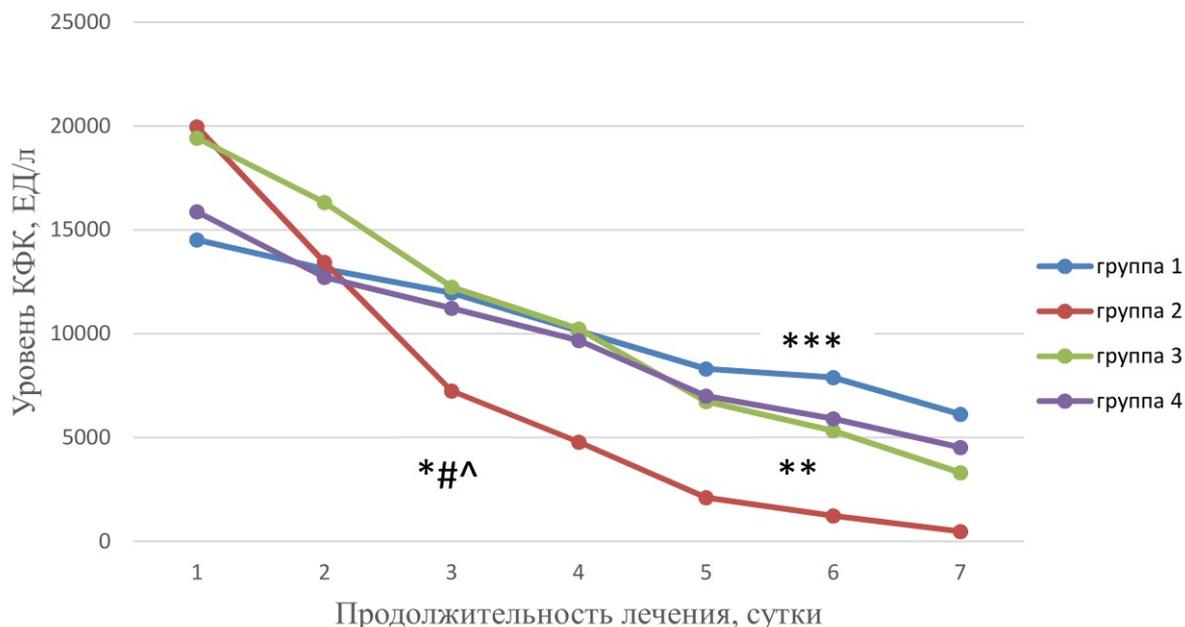
ЭКД. Наименее эффективным по степени снижения концентрации миоглобина в течение первой недели лечения среди методик ЭКД оказалось применение гемосорбции (52,1%). Однако и этот показатель был значительно выше по сравнению с группой консервативной терапии.

Несмотря на положительную внутригрупповую статистически значимую динамику снижения 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.

Важным лабораторным показателем течения рабдомиолиза, отражающим динамику основного патологического процесса, является изменение уровня КФК крови у пациентов в ходе проводимой терапии. На Рисунке 3.2 отображена динамика ежесуточного изменения уровня КФК крови у пациентов в исследуемых группах.

Исходя из данных, представленных на Рисунке 3.2, следует отметить, что достоверно наиболее выраженная динамика снижения уровня КФК была характерна для пациентов 2-й группы, по сравнению с остальными группами, в период с 3-х по 7-е сутки, то есть уже после проведения первой операции ЭКД. Учитывая, что КФК, являющаяся одним из лабораторных маркеров деструкции миоцитов, обладает значительной молекулярной массой и практически не элиминируется из системного кровотока при проведении ГДФ и селективной гемосорбции, можно предположить, что подобные различия связаны с более выраженным снижением степени поражения мышц в динамике при применении комбинированной методики ЭКД. Вероятно, этой же причиной обусловлены

различия уровня КФК крови среди пациентов 1 и 3, а также 1-й и 4-й групп, в период 6-х и 7-х суток.



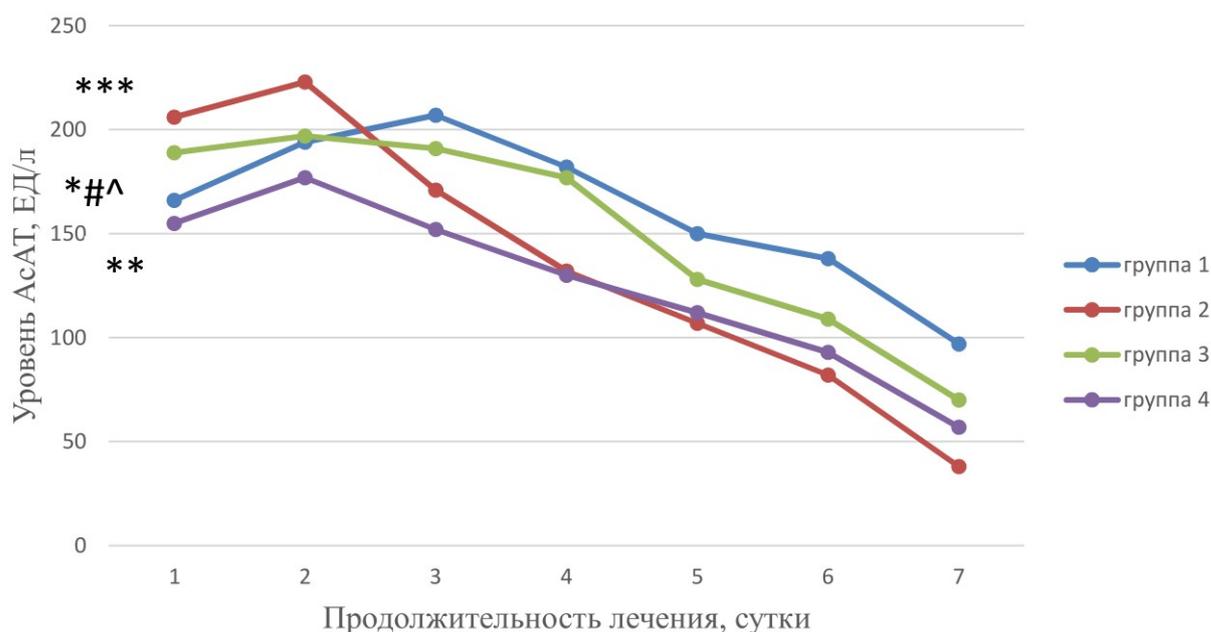
Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями КФК крови во 2-й и в 1-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями КФК крови во 2-й и 3-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями КФК крови во 2-й и 4-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями КФК крови в 1-й и 4-й группах в период 6-х и 7-х суток; *** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями КФК крови в 1-й и 3-й группах в период 6-х и 7-х суток

Рисунок 3.2 – Динамика уровня КФК крови в исследуемых группах в течение первой недели интенсивной терапии

Похожая тенденция отмечена при анализе динамики уровней АсАТ и АлАТ в крови в течение первой недели стационарного лечения. Изменение показателя АсАТ представлено на Рисунке 3.3.

Проведенный анализ продемонстрировал статистические отличия в динамике уровня ферментов АлАТ в группе, комбинированной детоксикации с 3-х по 7-е сутки перед группой консервативной терапии.

Обращает на себя внимание, что группа ранней ГДФ также отличается от группы 1 с 5-х суток терапии. Раннее применение селективной гемоперфузии в 4-й группе имеет статистически значимые преимущества перед консервативной терапией в 1-й группе с 3-х суток лечения.



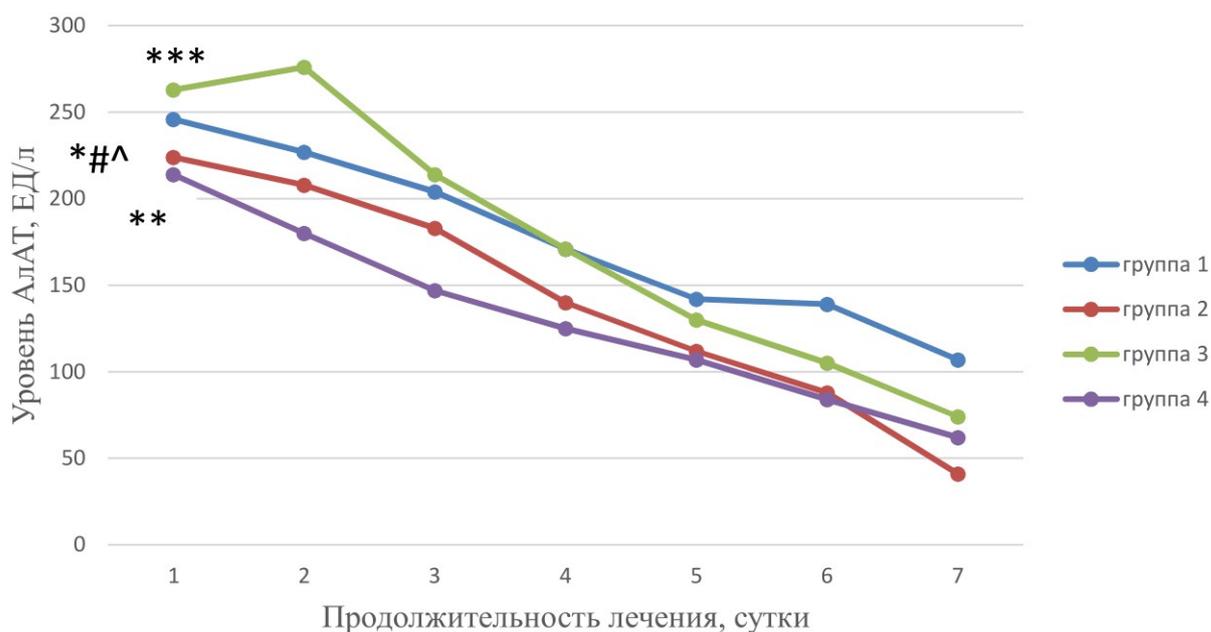
Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АсАТ крови во 2-й и в 1-й группах в период с 4-х по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АсАТ крови во 2-й и 4-й группах в период 2-х и 3-х суток; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АсАТ крови во 2-й и 3-й группах в период 4-е, 6-е, 7-е сутки; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АсАТ крови в 1-й и 4-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; *** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АсАТ крови в 1-й и 3-й группах в период с 5-х по 7-е сутки

Рисунок 3.3 – Динамика уровня АсАТ крови в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

Таким образом, ранее начало экстракорпоральной детоксикации и применение сорбционных методов детоксикации имеет выраженную динамику в снижении ферментов перед группой консервативной терапии.

Похожие закономерности выявлены при анализе динамики АлАТ среди исследуемых групп пациентов в течение первой недели лечения в ОРИТ (Рисунок 3.4).

Продемонстрировано, что группы 2, 3, 4 имеют статистически значимые отличия от группы консервативной терапии начиная с 3-х суток терапии. Однако среди групп раннего начала экстракорпоральной детоксикации преимущество имеет группы в которых проводится селективная гемопрфузия, что объясняется ранним купирование системного эндотоксикоза, перед изолированным применением ГДФ.



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АлАТ крови во 2-й и в 1-й группах в период с 4-х по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АлАТ крови во 2-й и 4-й группах в период со 2-х по 3-и и 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АлАТ крови во 2-й и 3-й группах в период с 2-х по 7-и сутки; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АлАТ крови в 1-й и 4-й группах в период с 3-й по 7-е сутки; *** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между уровнями АлАТ крови в 1-й и 3-й группах в период 2-х, 6-х, 7-х суток

Рисунок 3.4 – Динамика уровня АлАТ крови в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

3.1.2. Анализ динамики лабораторных маркеров острого повреждения почек и показателей кислотно-основного состояния

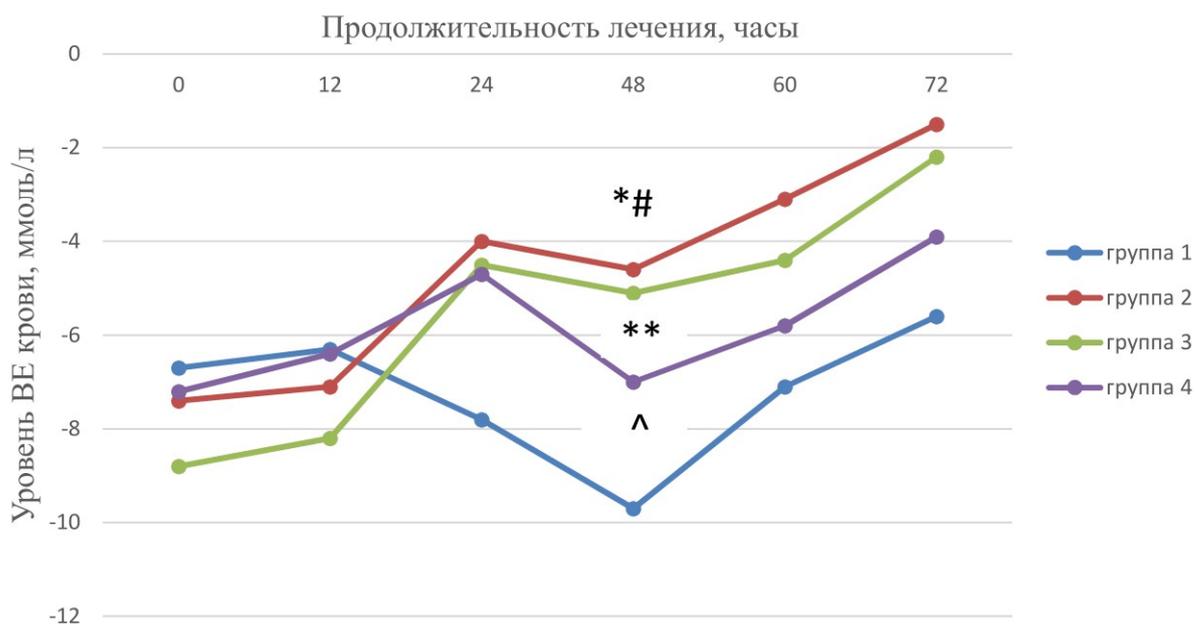
В ходе анализа динамики стандартных лабораторных маркеров ОПШ, к которым относятся мочевины и креатинин в крови, было установлено, что после выполнения операций ЭКД во 2-й и 3-й группах (проведение заместительной почечной терапии), наблюдалось закономерное достоверное снижение данных показателей. При исследовании изменений показателей КОС отмечена аналогичная тенденция. В Таблице 3.3 приведены данные об изменении мочевины, креатинина и показателей КОС. Согласно данным анализа динамики азотистых метаболитов после выполнения ЭКД, степень снижения указанных показателей была сопоставима во 2-й и 3-й группах, что объяснимо ранним началом ГДФ группой 4 с отсроченным применением ГДФ. Улучшение показателей КОС в виде снижения выраженности метаболического ацидоза также было сопоставимым во 2-

й и 3-й группах. Статистически значимого изменения концентрации мочевины, креатинина и КОС после проведения селективной гемосорбции в 4-й группе не отмечено. На Рисунке 3.5 отображены результаты, полученные при анализе динамики дефицита буферных оснований (ВЕ) в исследуемых группах.

Таблица 3.3 – Динамика азотистых метаболитов и показателей КОС после проведения ЭКД (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатель	Единица измерения	2-я группа (n = 29)		3-я группа (n = 24)		4-я группа (n = 17)	
		до ЭКД	после ЭКД	до ЭКД	после ЭКД	до ЭКД	после ЭКД
Мочевина	ммоль/л	18,0 (14; 20,3)	10,2 (8,0; 15,2)*	19,4 (16,7; 22,4)	11,3 (9,3; 14,5)*	10,3 (7,4; 13,7)	11,2 (8,1; 14,2)
Креатинин	мкмоль/л	261 (228; 291,4)	173,2 (149,1; 207,9)*	295 (250,2; 324,8)	198,3 (176; 235,5)*	233,2 (193; 270,8)	224,2 (180,3; 262)
рН		7,28 (7,24; 7,33)	7,35 (7,32; 7,37)*	7,27 (7,24; 7,31)	7,35 (7,31; 7,37)*	7,32 (7,3; 7,34)	7,34 (7,31; 7,36)
ВЕ	ммоль/л	-7,1 (-10,2; -4,7)	-4,0 (-6,2; -1,8)*	-8,2 (-10,7; -6,0)	-4,5 (-8,1; -2,2)*	-5,0 (-6,2; -0,5)	-4,7 (-5,9; 1,1)

Примечание – * – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между показателями до и после ЭКД

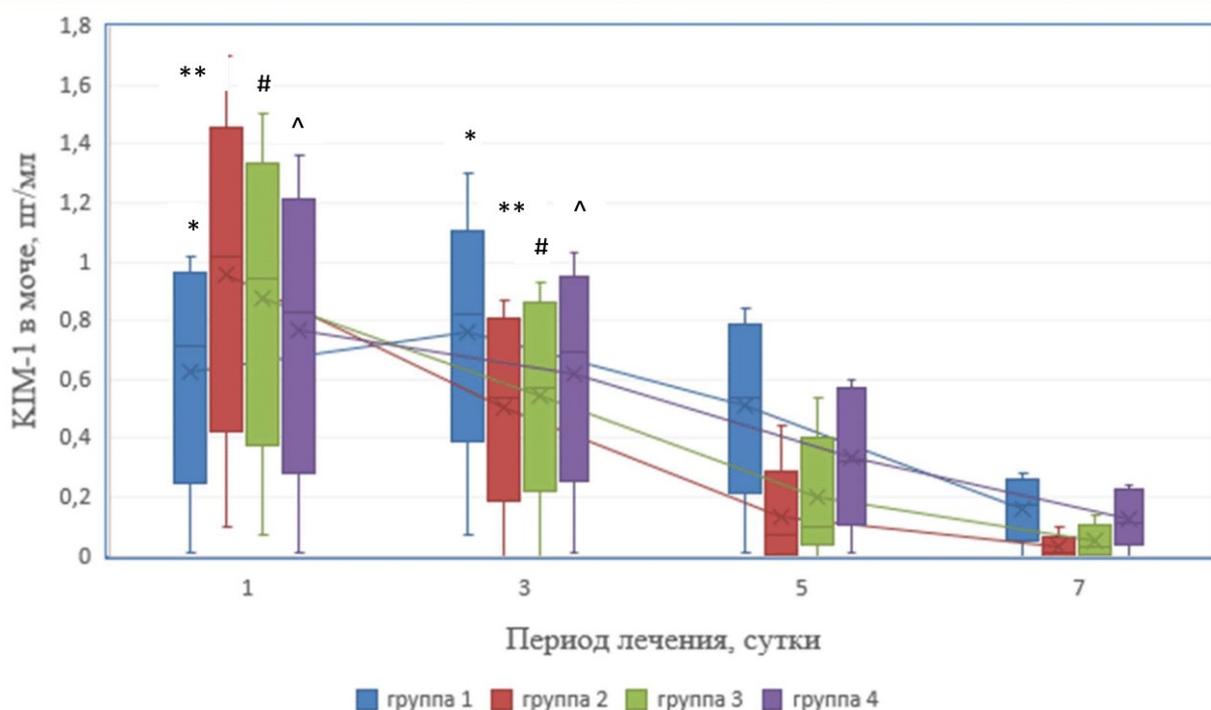


Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) концентраций буферных оснований крови между 1-й и 2-й группами в период между 24 и 72 часами после поступления в ОРИТ; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) концентраций буферных оснований крови между 2-й и 4-й группами в период между 48 и 72 часами после поступления в ОРИТ; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) концентраций буферных оснований крови между 1-й и 3-й группами в период между 24 и 72 часами после поступления в ОРИТ; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) концентраций буферных оснований крови между 1-й и 4-й группами в период между 24 и 48 часами после поступления в ОРИТ

Рисунок 3.5 – Динамика концентрации буферных оснований в крови в исследуемых группах

В результате исследования выявлена отчетливая тенденция к снижению дефицита буферных оснований крови у пациентов во всех группах в течение первых 12 часов интенсивной терапии, что, вероятно, связано с применением растворов гидрокарбоната натрия при лечении большинства пациентов. В период с 12 до 24 часов снижение выраженности метаболического ацидоза отмечено только в группах, в которых применяли методы ЭКД. При этом существенно более выраженная положительная динамика наблюдалась во 2-й и 3-й группах на фоне проведения ГДФ.

Важным параметром, отражающим течение ОПП, являлась динамика изменения концентрации КИМ-1 в моче у пациентов в исследуемых группах (Рисунок 3.6).



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями КИМ-1 в моче в 1-й группе в 1-е и 3-и сутки; ** – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями КИМ-1 в моче во 2-й группе в 1-е и 3-и сутки; # – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями КИМ-1 в моче в 3-й группе в 1-е и 3-и сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями КИМ-1 в моче в 4-й группе в 1-е и 3-и сутки

Рисунок 3.6 – Результаты исследования динамики концентрации КИМ-1 в моче в исследуемых группах в течение первой недели лечения

Анализ динамики концентрации КИМ-1 в моче пациентов исследуемых групп продемонстрировал, что снижение этого показателя в течение первой

недели лечения в ОРИТ было характерно для каждой из них, при этом были отмечены существенные межгрупповые различия в выраженности и направленности данных изменений.

В Таблице 3.4 приведены данные, характеризующие динамику концентрации КИМ-1 в моче с первых по третьи сутки лечения в исследуемых группах. При этом если для 2–4-й групп 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 3.4 – Динамика показателей концентрации КИМ-1 в моче в течение первых трех суток проведения интенсивной терапии

<i>Группа</i>	<i>КИМ-1 в 1-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)</i>	<i>КИМ-1 на 3-и сутки, нг/мл, Ме (25; 75)</i>	<i>Степень изменения, %</i>	<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 (тест Манна – Уитни, p < 0,05) между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, p < 0,05) между группами 1 и 3

Таким образом, данные анализа, направленного на изучение динамики концентрации КИМ-1 в моче в течение первых трех суток лечения в ОРИТ, продемонстрировали, что в 1-й группе, несмотря на проведение мероприятий стандартной интенсивной терапии, данный показатель стал достоверно выше к исходу указанного периода ($p = 0,047$). Повышение КИМ-1 в моче пациентов 1-й группы свидетельствует о прогрессировании повреждения почек.

Напротив, для пациентов 2–4-й групп было характерно значимое снижение уровня данного показателя. При этом, в соответствие с данными, представленными в Таблице 3.3, следует отметить, что наиболее выраженное снижение уровня КИМ-1 в моче наблюдалось у пациентов 2-й группы (47,1%). Вероятно, данный факт может свидетельствовать о более существенном

положительном влиянии комбинированной тактики ЭКД на течение ОПП при токсическом рабдомиолизе. Следующим по степени редукции показателя КИМ-1 в моче стал результат в 3-й группе (39,4%) на фоне раннего начала ГДФ. Применение селективной гемосорбции в составе интенсивной терапии пациентов 4-й группы привело к снижению уровня КИМ-1 в моче на 16,9%. 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 ($p = 0,051$).

При исследовании динамики уровня КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения в ОРИТ у пациентов во всех исследуемых группах наблюдалось достоверное снижение данного показателя. Динамика изменения концентрации КИМ-1 в моче с 1-х по 7-е сутки лечения на фоне применения разных подходов к проведению ЭКД представлена в Таблице 3.5.

Таблица 3.5 – Динамика показателей концентрации КИМ-1 в моче с первых по седьмые сутки проведения интенсивной терапии

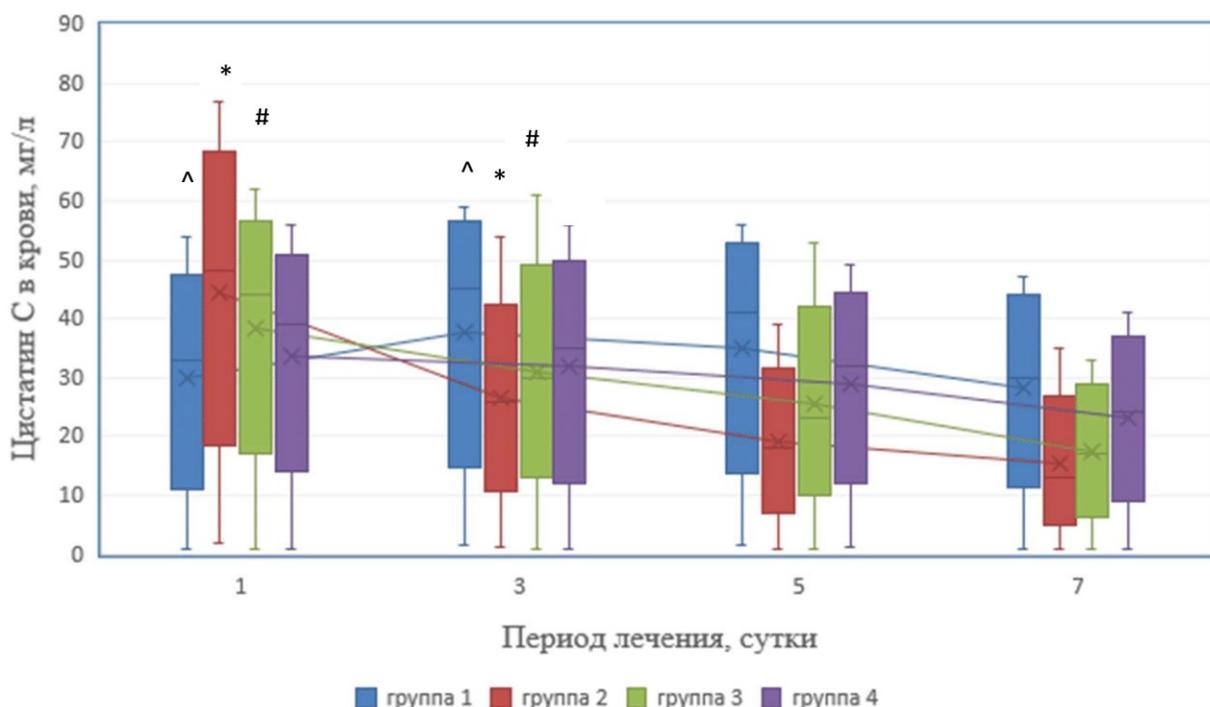
Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	КИМ-1 на 3-и сутки, нг/мл, Ме (25; 75)	Степень изменения, %	<i>p</i>
1 (n = 28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,17 (0,1; 0,24)	76,1	0,0088
2 (n = 29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,01 (0; 0,03)*	99,0	0,0019
3 (n = 24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,03 (0,01; 0,07)#	96,8	0,0041
4 (n = 17)	0,83 (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 (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 2 и 4; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 3 и 4

Как следует из данных, приведенных в Таблице 3.4, наиболее выраженное снижение концентрации КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения в ОРИТ наблюдалось во 2-й (на 99,0%) и в 3-ей (96,8%) группах. 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, 3 и 4 ($p = 0,012$ и $p = 0,017$) соответственно.

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. На Рисунке 3.7 представлены изменения уровня цистатина С в крови у пациентов с токсическим рабдомиолизом в течение первой недели лечения в ОРИТ.



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями цистатина С в крови во 2-й группе в 1-е и 3-и сутки; # – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями цистатина С в крови в 3-й группе в 1-е и 3-и сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, $p < 0,05$) между уровнями цистатина С в крови в 1-й группе в 1-е и 3-и сутки.

Рисунок 3.7. Динамика концентрации цистатина С в крови в исследуемых группах в течение первой недели лечения.

Результаты анализа динамики концентрации цистатина С с первых по третьи сутки лечения в исследуемых группах приведены в Таблице 3.6. Данные

изменения отражали воздействие различных подходов к применению ЭКД на функцию почек в начальном периоде проведения интенсивной терапии.

Таблица 3.6 – 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 (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 3

Согласно данным, представленным в Таблице 3.5, в 1-й группе в течение первых 3-х 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, 1 и 3, соответственно ($p = 0,012$ и $p = 0,026$). Различий между группами 1 и 4 не получено ($p = 0,057$).

Результаты анализа динамики концентрации цистатина С в крови продемонстрировали достоверное снижение данного показателя у пациентов во всех исследуемых группах. В Таблице 3.7 приведены показатели динамики изменений уровня цистатина С в крови с 1-х по 7-е сутки лечения в группах.

Таблица 3.7 – 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 (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 2 и 4, группами 3 и 4; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 3 и 4

Наиболее выраженное снижение концентрации цистатина С в крови в течение первой недели лечения в ОРИТ наблюдалось во 2-й (на 72,6%) и в 3-й (61,8%) группах. Наименее существенное снижение указанного показателя было характерно для пациентов 1-й группы (7,6%), при чем в данном случае статистической значимости изменений уровня цистатина С в течение семи суток проведения интенсивной терапии достигнуто не было. Межгрупповой анализ цистатина С на 7-е сутки продемонстрировал, достоверно значимые различия между концентрациями маркера 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 ($p = 0,025$) и 3 и 4 ($p = 0,034$), соответственно. Достоверных различий между группами 2 и 3 не получено ($p = 0,37$).

Проведенный анализ продемонстрировал значимое преимущество ранней комбинированной экстракорпоральной детоксикации и ранней ГДФ, перед консервативными терапиями с проведение ГДФ по неотложным показаниям

3.1.3. Анализ динамики других лабораторных показателей

Динамика других основных лабораторных показателей в течение первых трех суток проведения интенсивной терапии в исследуемых группах, представленная в Таблице 3.8, демонстрирует изменение данных параметров в

начальный период лечения, в том числе вследствие воздействия ЭКД (во 2–4-й группах).

Таблица 3.8 – Динамика лабораторных показателей в исследуемых группах (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Показатели	Единицы измерения	Значения показателей	
		1-е сутки	3-и сутки
1-я группа (n = 28)			
Гемоглобин	г/л	150 (138; 162)	132 (119; 141) [#]
Тромбоциты	×10 ⁹ /л	244 (197; 297)	227,5 (174,75; 261) [#]
Альбумин	г/л	32,5 (31; 34,7)	28,5 (25; 31,5) [#]
Общий билирубин	мкмоль/л	11,5 (8,3; 15)	14,0 (10,5; 19,0) [#]
С-реактивный белок	мг/л	88 (65; 109)	114,2 (82,3; 137,6) [*]
2-я группа (n = 29)			
Гемоглобин	г/л	158 (143; 177)	139 (124; 145) [#]
Тромбоциты	×10 ⁹ /л	229 (188,5; 288,5)	204,5 (171; 249) [#]
Альбумин	г/л	34,3 (31,6; 41,1)	29,1 (25; 33,7) [#]
Общий билирубин	мкмоль/л	15,5 (8,1; 22,9)	18,1 (12,0; 25,2) [#]
С-реактивный белок	мг/л	105 (83,1; 147,8)	71 (50,4; 97,9) [*]
3-я группа (n = 24)			
Гемоглобин	г/л	157 (142,8; 173,3)	137 (119,7; 143) [#]
Тромбоциты	×10 ⁹ /л	213,5 (170,5; 284,8)	193 (159; 233,5) [#]
Альбумин	г/л	32,9 (29,7; 35,5)	26,9 (23,7; 32,6) [#]
Общий билирубин	мкмоль/л	14,9 (8,3; 32,6)	17,4 (11,2; 26,3) [#]
С-реактивный белок	мг/л	125,4 (98,8; 175,6)	90,4 (74,8; 126,1) [*]
4-я группа (n = 17)			
Гемоглобин	г/л	167 (150; 177)	144 (129,2; 149,1) [#]
Тромбоциты	×10 ⁹ /л	212 (180; 252)	183 (156; 213,3) [#]
Альбумин	г/л	42,1 (37; 44)	34,1 (29,3; 36,2) [#]
Общий билирубин	мкмоль/л	8,9 (5,9; 16,3)	13,5 (10,2; 21,7) [#]
С-реактивный белок	мг/л	84 (54; 87)	60,3 (44,9; 72) [*]

Примечание – [#] – отсутствие статистически значимых различий (тест Уилкоксона, p > 0,05);
^{*} – статистически значимые различия (тест Уилкоксона, p < 0,05)

Представленные в Таблице 3.8 данные указывают на отсутствие статистически значимых различий при оценке динамики лабораторных показателей, которые не являются маркерами ОПП и/или признаками рабдомиолиза, в течение 3 суток от момента начала интенсивной терапии, в том числе на фоне применения методов ЭКД в исследуемых группах. Исключением является динамика концентрации СРБ, уровень которого в 1-й группе существенно повысился к 3-м суткам. Напротив, во 2, 3-й и 4-й группах данный показатель достоверно снизился, что, вероятно, указывает о снижении выраженности системной воспалительной реакции вследствие регрессирования активности процессов миоцитолиза.

3.2. Исследование динамики основных клинических параметров функционального состояния органов и систем

3.2.1. Анализ динамики показателей функции почек

Изменение степени выраженности нарушения функции почек, наряду с динамикой лабораторных признаков миоцитолиза, являлось одним из основных критериев оценки эффективности проводимой стартовой консервативной интенсивной терапии при принятии решения о необходимости применения методов ЭКД. При поступлении в ОРИТ распространенность и выраженность ОПП не имели статистически значимых различий среди пациентов в разных группах. При этом для всех больных, включенных в исследование, было характерно отсутствие положительной динамики или наличие признаков ухудшения функции почек на фоне начальной интенсивной терапии. В Таблице 3.9 приведены данные об изменении выраженности ОПП у пациентов в 1-й и 2-й группах.

Таблица 3.9 – Динамика частоты различных стадий ОПП (по KDIGO) после начала консервативной интенсивной терапии среди пациентов 1-й и 2-й групп

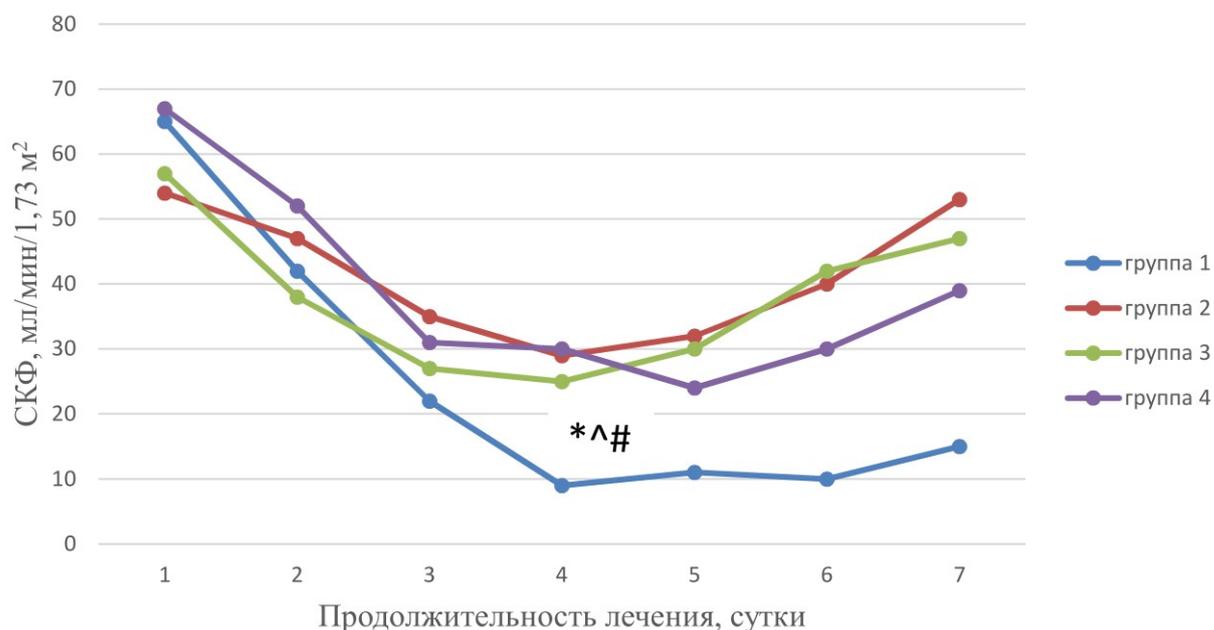
Стадия ОПП (по KDIGO)	1-я группа (n = 28), %		2-я группа (n = 29), %	
	при поступлении	через 24 часа	при поступлении	начало ЭКД (12–24 часа)
0	35,7	0	27,6	0
1	32,1	53,6	34,5	48,3
2	25	35,7	28,6	32,1
3	7,2	10,7	9,3	19,6

Показатели динамики выраженности ОПП у пациентов в 3-й и 4-й группах представлены в Таблице 3.9.

Таблица 3.10 – Динамика частоты различных стадий ОПП (по KDIGO) после начала консервативной интенсивной терапии среди пациентов 3-й и 4-й групп

Стадия ОПП (по KDIGO)	3-я группа (n = 24), %		4-я группа (n = 17), %	
	при поступлении	начало ЭКД (12–24 часа)	при поступлении	начало ЭКД (12–24 часа)
0	29,2	0	41,2	0
1	37,5	50	29,4	58,8
2	25	33,3	23,5	29,4
3	8,3	16,7	5,9	11,8

В ходе исследования проводили анализ динамики показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемого ежедневно с помощью формулы СКД-ЕРІ по уровню концентрации цистатина С. Изменения расчетного значения СКФ в исследуемых группах в течение первых 7 суток проведения интенсивной терапии отображены на Рисунке 3.8.

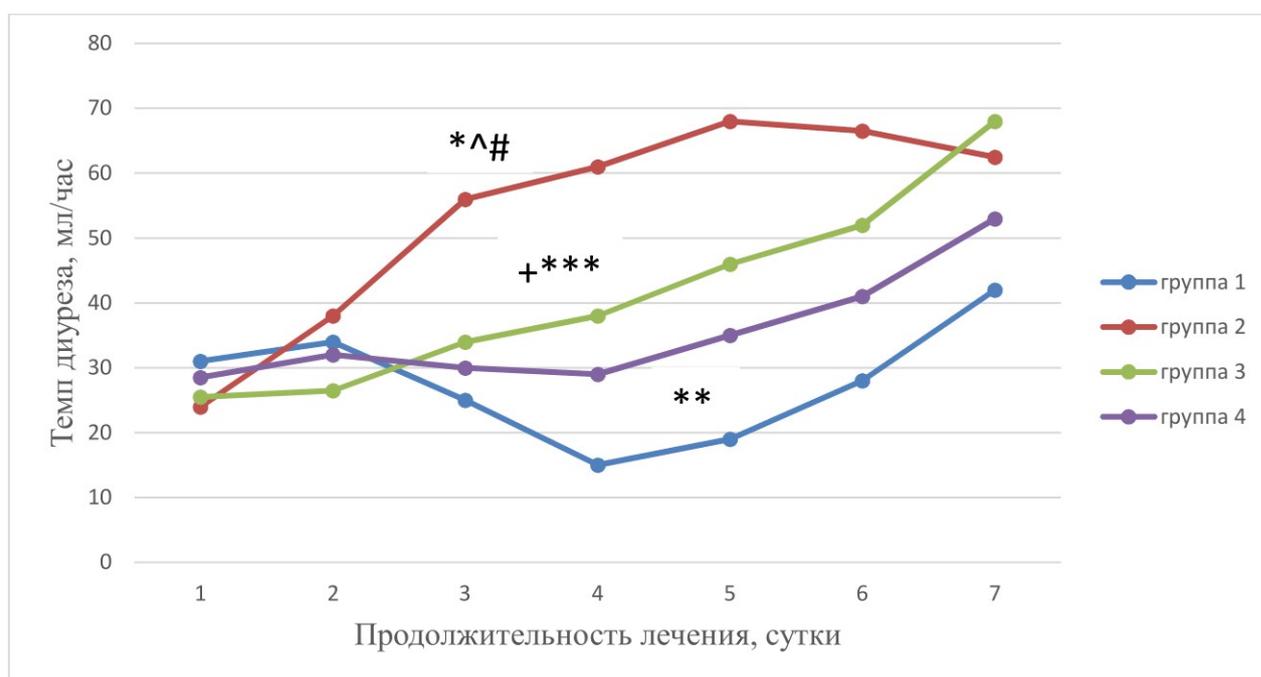


Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между расчетным показателем СКФ в 1-й и 2-й группах в период с 4-е по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между расчетным показателем СКФ в 1-й и 3-й группах в период с 4-е по 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между расчетным показателем СКФ в 1-й и 4-й группах в период с 4-е по 7-е сутки

Рисунок 3.8 – Динамика расчетного показателя СКФ (по СКД-ЕРІ) в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

При изучении динамики расчетного показателя СКФ следует учитывать, что имеются существенные ограничения применения данного параметра для оценки функции почек при ОПП. Также важными факторами, ограничивающими определение СКФ в исследуемых группах пациентов, являются проведение ЗПТ во 2-й и 3-й группах, а также собственно течение рабдомиолиза, сопровождающееся значительным увеличением высвобождения креатинина в кровь.

Важным клиническим параметром, отражающим степень выраженности ОПП и вариант его течения, является темп диуреза. Динамика данного показателя в исследуемых группах представлена на Рисунке 3.9.



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между темпом диуреза во 2-й и 1-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между темпом диуреза во 2-й и 3-й группах в период с 3-и по 6-е сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между темпом диуреза во 2-й и 4-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между темпом диуреза в 1-й и 4-й группах в период с 4-е по 7-е сутки; *** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между темпом диуреза в 3-й и 1-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между темпом диуреза в 3-й и 4-й группах в период с 4-х по 7-е сутки

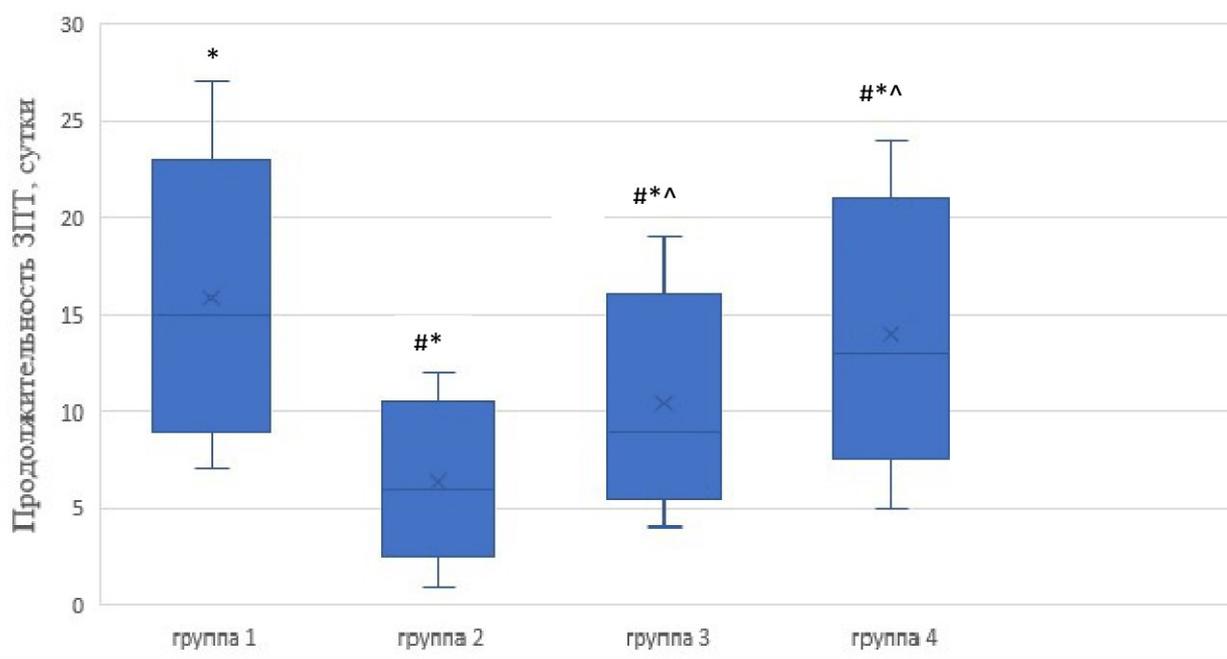
Рисунок 3.9 – Динамика темпа диуреза в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

Опираясь на приведенные выше данные, можно утверждать, что несколько лучшая динамика восстановления темпа диуреза наблюдалась в группах пациентов, в состав лечения которых включали ГДФ. При этом 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 селективной гемосорбции. Среди пациентов данной группы указанный показатель составил 58,8%.

При проведении исследования в качестве важного показателя, отражающего скорость восстановления функции почек, рассматривали длительность проведения ЗПТ. Результаты сравнительного анализа продолжительности ЗПТ в исследуемых группах представлены на Рисунке 3.10.



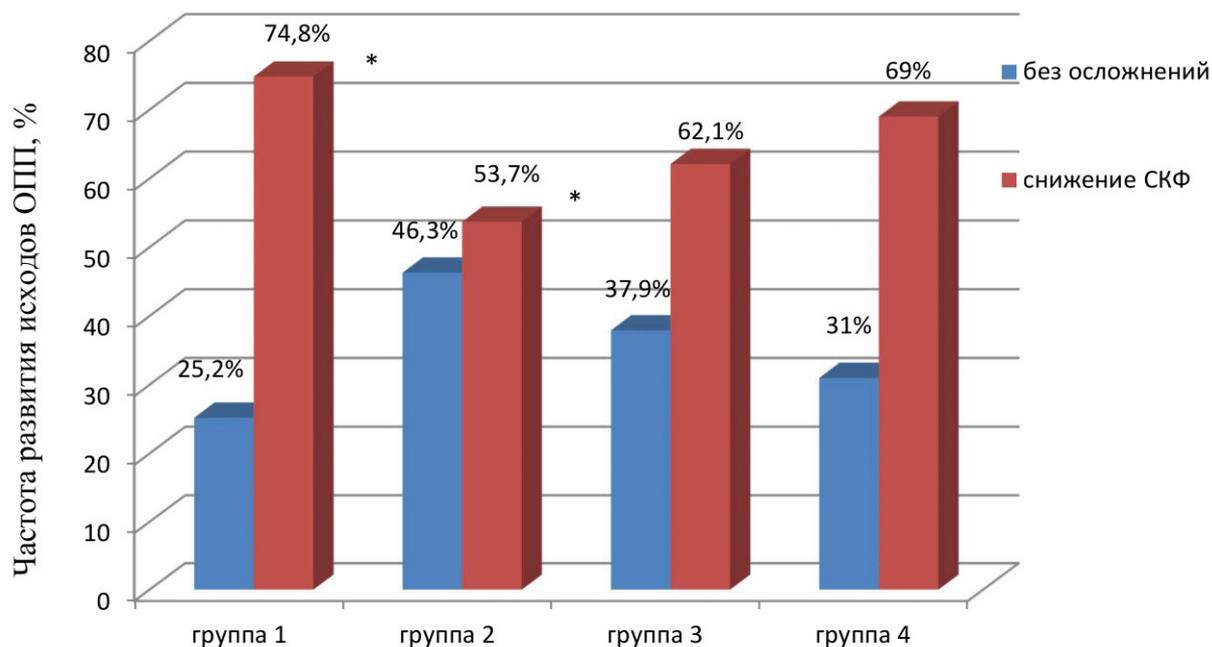
Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 2-й группах, 1-й и 3-й группах, 1-й и 4-й группах; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ во 2-й и 3-й группах, 2-й и 4-й группах; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 3-й и 4-й группах

Рисунок 3.10 – Продолжительность ЗПТ в исследуемых группах

Достоверно наименьшая продолжительность проведения ЗПТ наблюдалась во 2-й группе, медиана данного показателя в которой составила 6 суток. В 1-й, 3-й и 4-й группах аналогичные параметры составляли 15, 9 и 13 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. Основными критериями прекращения ЗПТ во всех случаях было восстановление функции почек до уровня, позволяющего обеспечивать потребности организма, наиболее значимыми признаками которого являлись одновременное увеличение темпа диуреза выше 0,5 мл/кг/час и снижение уровней мочевины и креатинина вне проведения ЗПТ.

В качестве важного компонента комплексного анализа исходов лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом рассматривали степень восстановления функции почек после перенесенного ОПП. В ходе исследования установлено, что у 67,3% выживших больных отмечено снижение СКФ на момент выписки из стационара по сравнению с исходной. У 32,7% данный показатель восстановился до исходного уровня. Указанные исходы имели некоторые различия в исследуемых группах (Рисунок 3.11.).



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

Рисунок 3.11 – Результаты анализа частоты различных исходов ОПП среди пациентов исследуемых групп

Несмотря на то, что во всех группах пациентов, в составе лечения которых применяли ЭКД, исходы ОПП были лучше, чем в группе стандартной интенсивной терапии, статистической значимости достигли лишь различия между 1-й и 2-й группами. Так, во 2-й группе полное восстановление функции почек до исходных показателей наблюдалась на 21,1% чаще, чем среди пациентов 1-й группы.

3.2.2. Изменение показателей функции центральной нервной системы

В ходе исследования, направленного на изучение эффективности воздействия применения различных тактических подходов к интенсивной терапии токсического рабдомиолиза на динамику функциональных показателей основных органов и систем организма, выполняли анализ изменений течения острой церебральной недостаточности в исследуемых группах пациентов. С целью реализации данной задачи проводили оценку функционального состояния ЦНС путем применения шкалы ком Glasgow. Результаты анализа динамики степени поражения ЦНС до и непосредственно после ЭКД у больных во 2–4-й группах представлены в Таблице 3.11.

Таблица 3.11 – Динамика выраженности нарушений сознания по шкале ком Glasgow до и непосредственно после ЭКД

<i>Группа</i>	<i>До ЭКД</i>	<i>После ЭКД</i>	<i>P</i>
2	12,5 (12; 14)	14 (13; 15)	0,312
3	10 (7; 12)	11 (9; 13)	0,403
4	14 (11; 14)	15 (12; 15)	0,752
<i>Примечание – Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля</i>			

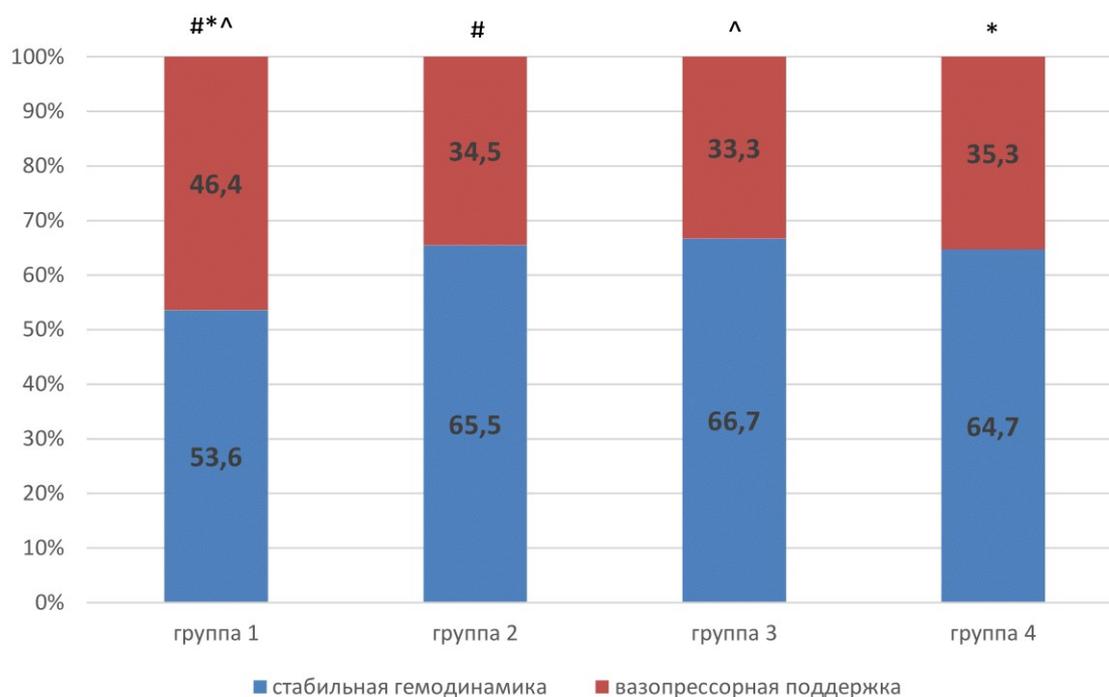
Таким образом, результаты проведения исследования продемонстрировали отсутствие статистически значимых различий при оценке динамики нарушения сознания у пациентов 2-й, 3-й и 4-й групп до и непосредственно после выполнения ЭКД. Несмотря на то, что во всех указанных группах было отмечено повышение уровня сознания на 1–1,5 балла по шкале Glasgow сразу после проведения операций ЭКД, однако данные различия не носили достоверного характера ($p > 0,05$).

В целом, анализ динамики степени нарушения сознания по шкале ком Glasgow, не продемонстрировал достоверных различий между исследуемыми группами. Отмечено, что наиболее быстрое восстановление ясного сознания (15 баллов по шкале ком Glasgow) наблюдалось среди пациентов 4-й группы – на 3-и сутки лечения в ОРИТ. Однако, вероятно, данное обстоятельство связано с существенно менее выраженным нарушением функции ЦНС у больных 4-й группы при поступлении в ОРИТ, особенно по сравнению с пациентами, включенными во 2-й и 3-й группы. Таким образом, какого-либо существенного влияния выбранной тактики применения ЭКД в составе интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом на ЦНС выявлено не было.

3.2.3. Динамика показателей функции сердечно-сосудистой системы

В ходе исследования установлено, что у большинства пациентов с токсическим рабдомиолизом, показатели гемодинамики во время лечения оставались стабильными. Применение вазопрессорной поддержки потребовалось при лечении 37 больных, что составило 37,8% от общего числа пациентов, включенных в исследование. Во всех случаях в качестве вазопрессорного препарата применяли норадреналин. На Рисунке 3.12 отображено распределение больных в группах по критерию частоты случаев развития нестабильности гемодинамических показателей, требовавших применения вазопрессорной поддержки.

В результате анализа отмечено, что достоверно большая потребность в вазопрессорной поддержке наблюдалась в 1-й группе, что превышало аналогичный показатель в других группах в среднем на 11–13%. При этом статистически значимых различий между другими группами выявлено не было ($p > 0,05$). У пациентов, получавших вазопрессорную поддержку, определили ее продолжительность и сравнили дозировки вазопрессорного препарата с помощью индекса потребности в инотропных и вазопрессорных препаратах – Vasoactive Inotrope Score (VIS), представляющий максимальное значение скорости инфузии симпатомиметика в течение суток.



Примечание – # – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой вазопрессорной поддержки в 1-й и 2-й группах; ^ – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой вазопрессорной поддержки в 1-й и 3-й группах; * – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой вазопрессорной поддержки в 1-й и 4-й группах

Рисунок 3.12 – Распределение пациентов в зависимости от необходимости применения вазопрессорной поддержки (в процентах от общего числа пациентов в группе)

Для расчета VIS применяли формулу: норадреналин [(мкг/кг/мин) \times 100]. Результаты анализа, продолжительности вазопрессорной поддержки и средних значений VIS среди пациентов в исследуемых группах, представлены в Таблице 3.12.

Таблица 3.12 – Продолжительность вазопрессорной поддержки и VIS в группах

Группа	Продолжительность, сутки	VIS
1	6 (3; 4)	50 (30; 60)
2	2 (1; 3)*	20 (10; 30)
3	2,5 (2; 4)#	20 (20; 30)
4	3,5 (2; 5)^	30 (20; 30)

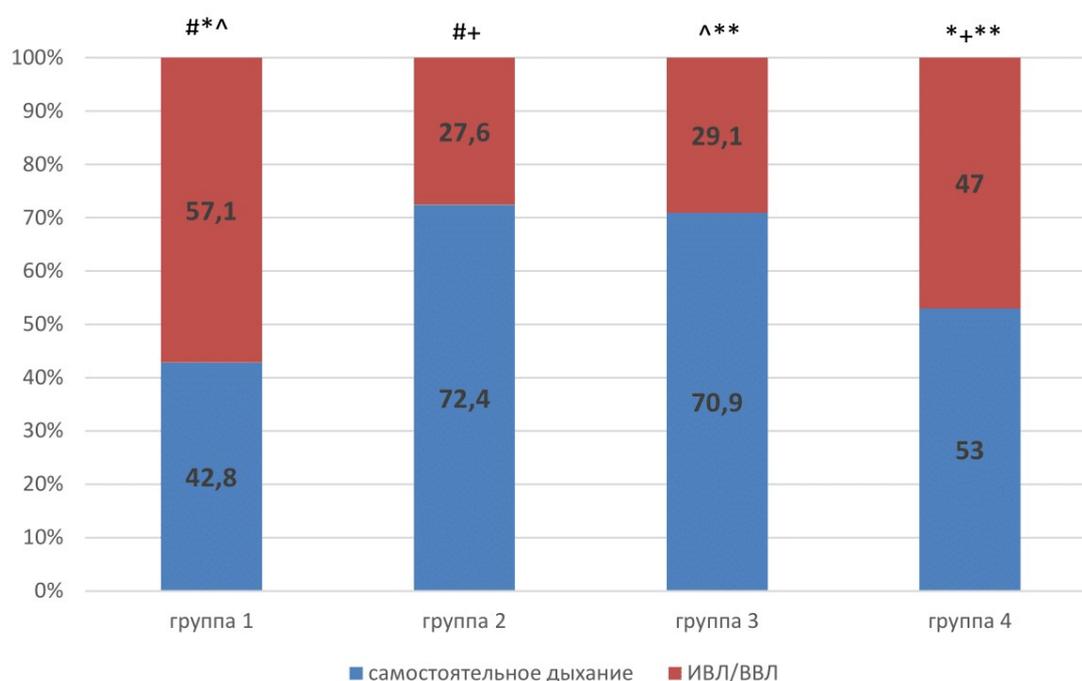
Примечание – Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й перцентили; * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 2, группами; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 4

Выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) между показателями продолжительности вазопрессорной поддержки и VIS в 1-й и 2-й ($p = 0,0014$), 1-й

и 3-й ($p = 0,0021$), 1-й и 4-й группах ($p = 0,012$). Данные показатели были существенно выше среди пациентов 1-й группы, что демонстрирует эффективность раннего начала экстракорпоральной детоксикации.

3.2.4. Анализ динамики показателей дыхательной системы

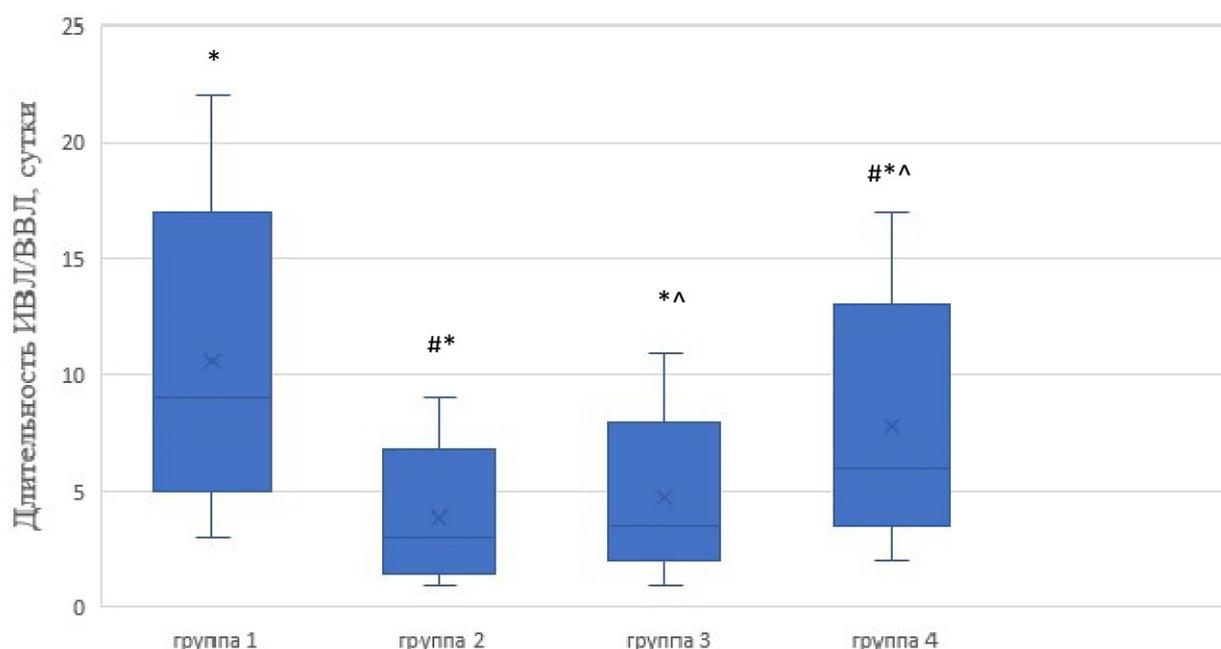
При анализе результатов лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом было установлено, что необходимость в применении аппаратной респираторной поддержки возникла в 39,8% случаев. В ходе исследования был выявлен ряд статистически значимых различий потребности в искусственной и/или вспомогательной вентиляции легких (ИВЛ/ВВЛ) в исследуемых группах, а также в продолжительности респираторной поддержки. На Рисунке 3.13 представлены показатели частоты проведения ИВЛ/ВВЛ в группах.



Примечание – # – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой проведения ИВЛ/ВВЛ в 1-й и 2-й группах; ^ – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой проведения ИВЛ/ВВЛ в 1-й и 3-й группах; * – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой проведения ИВЛ/ВВЛ в 1-й и 4-й группах; + – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой проведения ИВЛ/ВВЛ во 2-й и 4-й группах; ** – статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между частотой проведения ИВЛ/ВВЛ в 3-й и 4-й группах

Рисунок 3.13 – Распределение пациентов в зависимости от необходимости применения ИВЛ/ВВЛ (в процентах от общего числа пациентов в группе)

Таким образом, достоверно более высокая частота необходимого применения аппаратной респираторной поддержки наблюдалась в 1-й группе, по сравнению с остальными исследуемыми группами. Также статистически значимые различия выявлены при сопоставлении частоты проведения ИВЛ/ВВЛ во 2-й и 4, и в 3-й и 4-й группах. Установлено, что в 4-й группе данный показатель был достоверно выше, чем во 2-й и в 3-й группах. При этом статистически значимых различий в потребности ИВЛ/ВВЛ между 2-й и 3-й группами выявлено не было. Продолжительность проведения ИВЛ/ВВЛ в группах отображена на Рисунке 3.14.



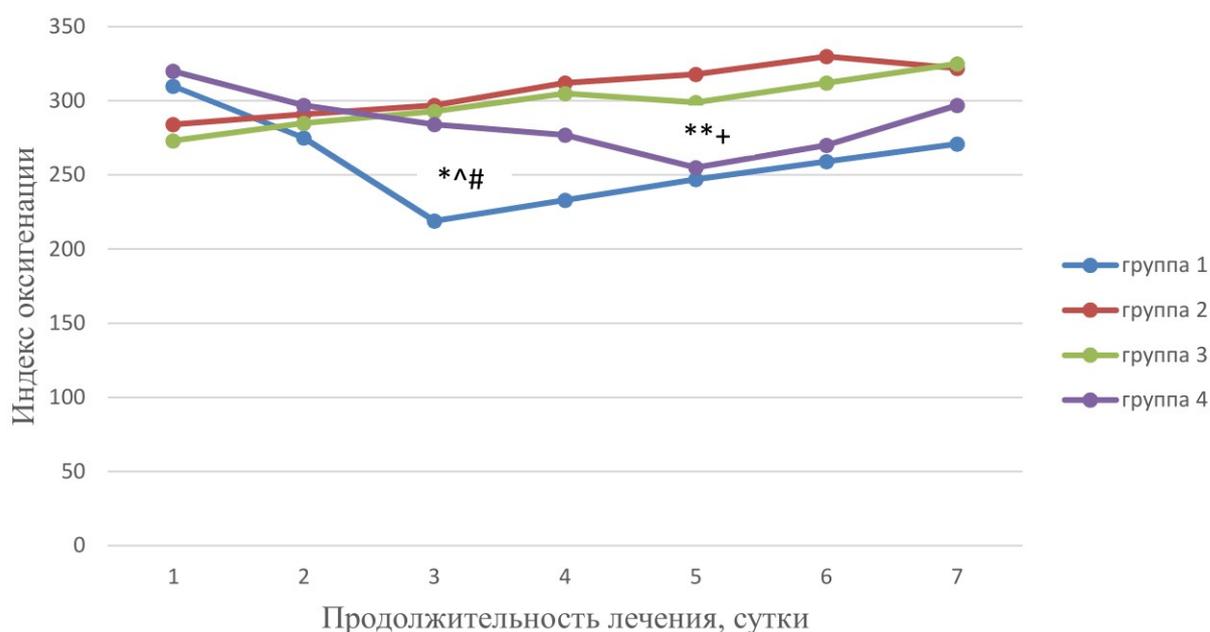
Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ИВЛ/ВВЛ в 1-й и 2-й группах, 1-й и 3-й группах, 1-й и 4-й группах; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ИВЛ/ВВЛ во 2-й и 4-й группах; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ИВЛ/ВВЛ в 3-й и 4-й группах

Рисунок 3.14 – Продолжительность ИВЛ/ВВЛ в исследуемых группах

При сравнении длительности проведения ИВЛ/ВВЛ в группах были выявлены аналогичные результаты. Так, достоверно более значительная продолжительность применения ИВЛ/ВВЛ наблюдалась в 1-й группе по сравнению со 2-й группой, медиана времени в группах составила 8 и 3 суток ($p = 0,0016$), с 3-й группой, медиана времени составила 8 и 4 суток ($p = 0,0038$), группой 4, медиана времени 8 и 6 суток ($p = 0,047$). Кроме того, были установлены статистически значимые различия при сопоставлении длительности

ИВЛ/ВВЛ во 2-й и 4-й группах, где медиана времени составила 3 и 6 суток соответственно ($p = 0,014$), и в 3-й и 4-й группах, где медиана времени составила 4 и 6 суток соответственно ($p = 0,019$). Статистически значимых различий продолжительности ИВЛ/ВВЛ между 2-й и 3-й группами в ходе проведения исследования не выявлено ($p = 0,085$).

Мы проанализировали динамику показателей функции дыхательной системы при применении различных методик ЭКД. В качестве основного интегрального параметра оценки функции системы дыхания применяли индекс оксигенации (ИО). На рисунке 3.15. представлены результаты сравнительного анализа ежесуточной динамики ИО в течение первой недели лечения в ОРИТ в исследуемых группах.



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ИО в 1-й и 2-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ИО в 1-й и 3-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ИО в 1-й и 4-й группах в период с 3-и по 4-е сутки; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ИО во 2-й и 4-й группах в период с 5-х по 6-е сутки; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ИО в 3-й и 4-й группах в период с 5-е по 6-е сутки

Рисунок 3.15 – Результаты исследования динамики индекса оксигенации в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

Установлено, что наилучшие показатели наблюдались у пациентов, в состав интенсивной терапии которых включали методики ЭКД, подразумевающие раннее

применение ГДФ – 2-й и 3-й групп. При этом статистически значимых различий между этими группами выявлено не было.

Несколько худшая динамика ИО наблюдалась в 4-й группе, достигнув достоверных различий с аналогичными параметрами 2-й и 3-й групп на 5-е и 6-е сутки интенсивной терапии. Наихудшие показатели ежесуточной динамики ИО в течение 1-й недели лечения были характерны для пациентов 1-й группы. Наиболее вероятной причиной более низких показателей ИО в 1-й и 4-й группах, несмотря на несколько более высокие исходные средние уровни ИО среди пациентов в данных группах, является развитие гиперволемии и связанного с ней ухудшения газообмена в легких на фоне прогрессирования ОПП и отложенного начала ЗПТ, чего удалось избежать во 2-й и 3-й группах за счет раннего применения ГДФ. При этом применение гемосорбции для лечения больных в 4-й группе позволило снизить частоту развития ОПП и отсрочить проведение ЗПТ по неотложным показаниям, что оказало соответствующее влияние на динамику показателя ИО. Стоит отметить, что в группах пациентов, лечение которых предполагало проведение ЭКД, ИО достиг или превысил значение 300 к исходу первой недели проведения интенсивной терапии, в отличие от группы применения стандартной терапии.

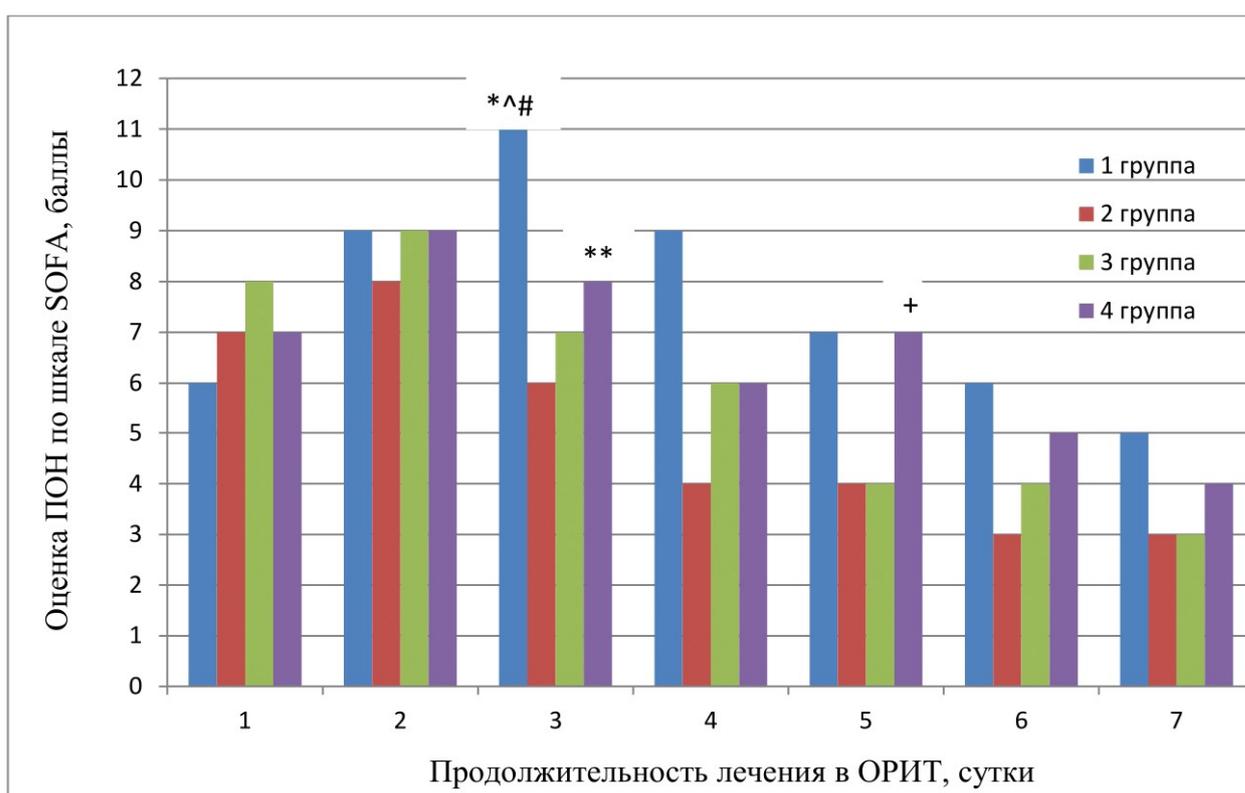
3.3. Исследование динамики общего состояния в группах пациентов

С целью оценки состояния пациентов при проведении интенсивной терапии больных с токсическим рабдомиолизом органную дисфункцию оценивали по шкале SOFA, а риск неблагоприятного исхода – по шкале APACHE II. Исходные показатели тяжести состояния пациентов и выраженность ПОН, которые были получены при помощи данных шкал, были, в целом, сопоставимы во всех исследуемых группах. Несколько более высокие значения данных показателей наблюдались во 2-й и 3-й группах, по сравнению с 1-й и 4-й группами, однако данные различия не были статистически значимыми ($p > 0,05$). В Таблице 3.13 приведены результаты оценки тяжести состояния и выраженности ПОН в исследуемых группах.

Таблица 3.13 – Значения оценки по шкалам APACHE II и SOFA непосредственно перед началом ЭКД (медиана, 25-й и 75-й процентиля)

Группа	SOFA	APACHE II
1	6 (5; 7)	18 (16; 20)
2	7 (6; 8)	22 (18; 24)
3	8 (6; 10,5)	22 (21; 26)
4	7 (6; 9)	19 (18; 21)

Для анализа воздействия различных подходов ЭКД на динамику ПОН у пациентов с токсическим рабдомиолизом, было выполнено исследование выраженности органических дисфункций, оцененной по шкале SOFA, между всеми группами в течение 7 суток после начала лечения в ОРИТ. На Рисунке 3.16 отображены результаты анализа динамики ПОН в исследуемых группах.



Примечание – * – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ПОН в 1-й и 2-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ПОН в 1-й и 3-й группах в период с 3-и по 7-е сутки; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ПОН в 1-й и 4-й группах в период с 3-и по 4-е сутки; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ПОН во 2-й и 4-й группах в период с 3-и по 6-е сутки; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между показателем ПОН в 3-й и 4-й группах в период 5 суток

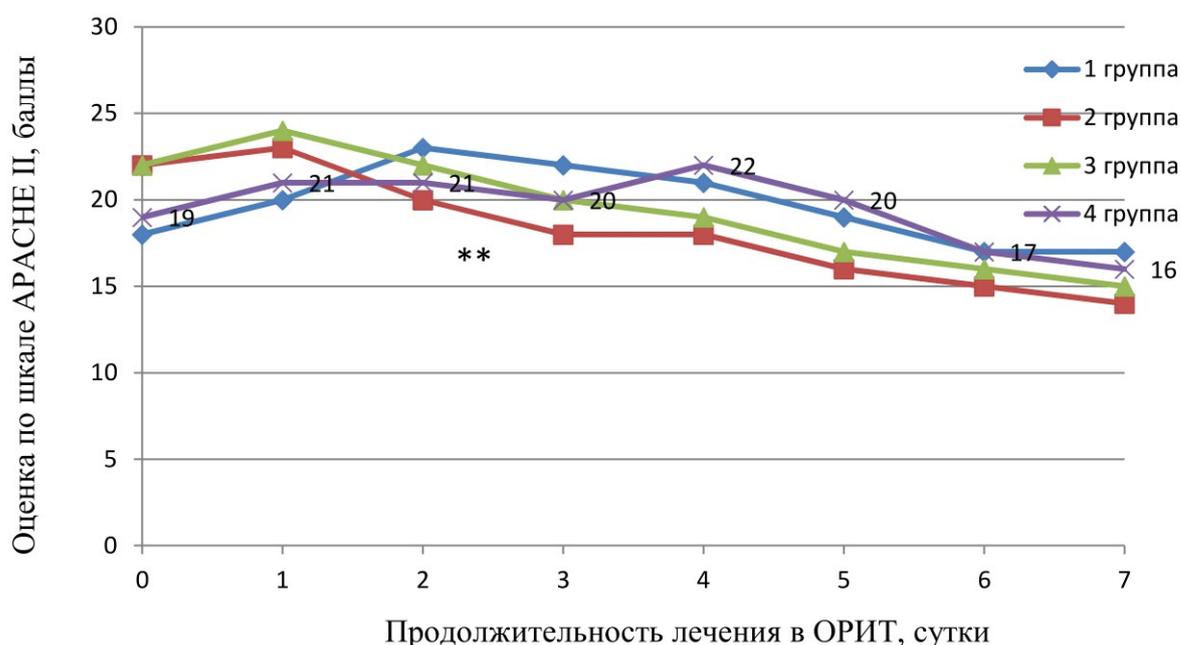
Рисунок 3.16 – Динамика выраженности ПОН в течение первой недели лечения в ОРИТ

Как следует из данных, представленных на Рисунке 3.16, исходное значение показателя выраженности ПОН, оцененного по шкале SOFA, среди пациентов 1-й группы было в среднем на 1-2 балла ниже, чем в остальных группах ($p > 0,05$). На 2-е сутки лечения в ОРИТ данные показатели практически сравнивались во всех исследуемых группах. В дальнейшем, начиная с 3-х суток, отмечаются статистически значимые различия между 1-й группой и тремя другими группами, что обусловлено возрастанием выраженности ПОН среди пациентов 1-й группы и одновременном снижении показателей тяжести органных дисфункций во 2-й, 3-й и 4-й группах на фоне раннего применения различных методик ЭКД ($p = 0,0012$; $p = 0,0034$; $p = 0,0085$). При этом наиболее выраженная динамика снижения тяжести ПОН наблюдалась среди пациентов, включенных во 2-ю и 3-ю группы, что обуславливало более существенные различия между показателями этих групп и выраженностью ПОН в 1-й группе, а также более продолжительный период сохранения данных различий. Так, несмотря на постепенное снижение выраженности ПОН в 1-й группе на фоне отсроченного начала ЗПТ с 3-х суток пребывания в ОРИТ, достоверно более низкие значения тяжести органных дисфункций, оцененной по шкале SOFA, во 2-й и 3-й группах наблюдались с 3-х по 7-е сутки в течение первой недели проведения интенсивной терапии. Значимых различий между показателями во 2-й и 3-й группах не выявлено ($p > 0,05$).

Несколько другая закономерность динамики выраженности ПОН отмечена среди пациентов 4-й группы, медианное значение показателя тяжести органных дисфункций в которой имело тенденцию к снижению со 2-х суток лечения в ОРИТ на фоне применения селективной гемосорбции, как и в других группах, подразумевающих применение ЭКД. Однако в данной группе снижение ПОН имело несколько менее выраженный характер по сравнению со 2-й и 3-й группами. Кроме того, у части пациентов, включенных в 4-ю группу, несмотря на проводимую нефропротективную терапию, отмечено развитие выраженного ОПП, потребовавшего ургентного применения ЗПТ, что сопровождалось повышением показателя выраженности ПОН на 5-е сутки проведения интенсивной терапии с последующим снижением. Указанные обстоятельства явились причиной

достоверных различий тяжести ПОН между 2-й и 4, 3-й и 4-й группами в период с 3-х по 6-е сутки и 5-х суток, соответственно. При этом выраженность ПОН в 4-й группе была значимо ниже, чем в 1-й группе в период с 3-х по 4-е сутки ($p = 0,0035$; $p = 0,0021$).

Следует отметить, что основное значение для формирования указанных выше различий между группами в выраженности ПОН, оцененной по шкале SOFA, в течение первой недели лечения в ОРИТ имела динамика тяжести ОПП и дыхательной недостаточности, показатели которых были существенно хуже среди пациентов 1-й группы. Данные, полученные при проведении анализа динамики риска неблагоприятного исхода состояния пациентов в исследуемых группах, оцененной по шкале APACHE II, в течение первой недели, не продемонстрировали статистически значимых различий по группам, что и продемонстрировано на Рисунке 3.17.



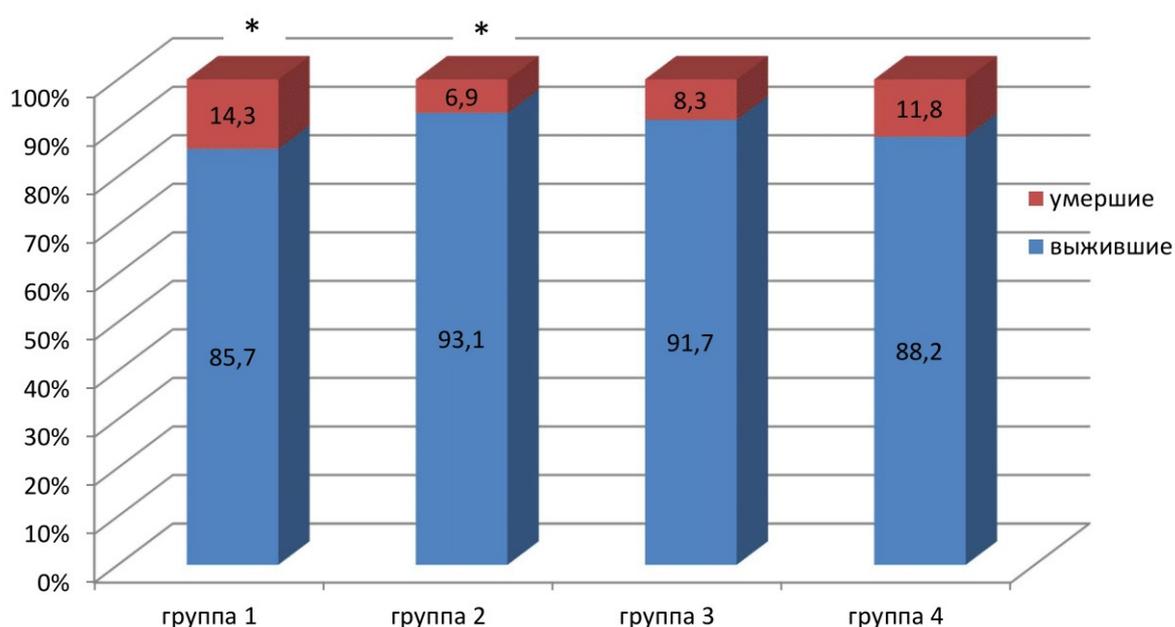
Примечание – ** – отсутствие статистически значимых различий тяжести состояния (тест Манна – Уитни, $p > 0,05$) в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

Рисунок 3.17 – Результаты сравнительного анализа динамики показателя тяжести состояния больных в исследуемых группах в течение первой недели лечения в ОРИТ

На наш взгляд, продемонстрированное отсутствие достоверных различий в группах в течении 7 суток терапии, вероятно, связано с относительно небольшой численностью пациентов в группах.

3.4. Анализ продолжительности и результатов лечения пациентов в исследуемых группах

В ходе исследования, мы 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 3.18.



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

Рисунок 3.18 – 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 ($p = 0,061$; $p = 0,078$).

Существенное значение для выявления факторов, повлиявших на формирование различий в частоте летальных исходов между исследуемыми группами, имела структура непосредственных причин летальных исходов в каждой группе. Результаты анализа, данных причин в группах 2, 3 и 4, показали, что 3 из 6

случаев летальных исходов в группах пациентов, при лечении которых применяли различные методы ЭКД, были связаны либо с прогрессированием ПОН на фоне исходно крайне тяжелого состояния больных вследствие перенесенной тяжелой гипоксии до момента госпитализации, либо с развитием тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии (ТЭЛА) у 2 пациентов. Лишь в одном случае смерти пациента 4-й группы причиной стала прогрессирующая нозокомиальная ИВЛ-ассоциированная пневмония, развившаяся на фоне длительного лечения тяжелого ОПП.

Структура причин летальных исходов больных в 1-й группе существенно отличалась. Основной причиной смерти у пациентов, входящих в состав 1-й группы, стало развитие и прогрессирование тяжелой нозокомиальной пневмонии в поздние сроки лечения. Только в одном случае летальный исход среди пациентов 1-й группы был связан с развитием массивной ТЭЛА.

Нами определена и сопоставлена продолжительность стационарного лечения и длительность пребывания в ОРИТ пациентов, включенных в группы исследования. В Таблице 3.14 представлены результаты анализа сроков лечения в ОРИТ и нахождения в стационаре больных в исследуемых группах.

Таблица 3.14 – 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 (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 2; # – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 3; ^ – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 1 и 4; ** – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 2 и 3; + – статистически значимые различия (тест Манна – Уитни, $p < 0,05$) между группами 2 и 4

Проведенный сравнительный анализ сроков лечения в ОРИТ, продемонстрировал статистически значимые различия между группой 1 и группой

2 ($p = 0,0014$), группой 1 и 3 ($p = 0,0084$), группой 1 и 4 ($p = 0,032$). Аналогичные результаты получены в показателях суммарного времени пребывания пациентов в стационаре. Статистически значимые различия получены между группой 1 и группой 2 ($p = 0,0026$), группой 1 и 3 ($p = 0,025$) группой 1 и 4 ($p = 0,047$). Таким образом, наилучшие результаты были продемонстрированы в группе раннего начала комбинированной экстракорпоральной детоксикации, перед группой консервативной терапией с проведением ГДФ по неотложным показаниям. Результат детоксикационного потенциала метода, наблюдался в статистически значимых отличиях между группой 2 и группой 3, как по срокам пребывания в ОРИТ, так и стационаре соответственно ($p = 0,0026$ и $p = 0,0087$), и между группой 2 и 4 ($p = 0,0065$ и $p = 0,0048$), соответственно.

Как следует из данных, во 2-й группе продолжительность лечения в ОРИТ оказалась в среднем на 7 суток ниже, чем в 1-й группе. Снижение срока стационарного лечения во 2-й группе по сравнению с 1-й группой составило 8,5 суток. В 3-й и 4-й группах медианные показатели продолжительности лечения в ОРИТ и в стационаре были, соответственно, на 3 и на 4 суток, и на 4 и на 5,5 суток выше, чем во 2-й группе. Статистически значимых различий между 3-й и 4-й группами, как по срокам лечения в ОРИТ, так и стационаре не выявлено ($p > 0,05$).

Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ. ОБОСНОВАНИЕ АЛГОРИТМА ПРИМЕНЕНИЯ ЭКД У ПАЦИЕНТОВ С ТОКСИЧЕСКИМ РАБДОМИОЛИЗОМ И ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

Результаты, полученные в ходе исследования, в целом, подтверждают данные современных отечественных и зарубежных авторов, свидетельствующие об эффективности применения ряда современных методов ЭКД в составе комплексного лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, к наиболее эффективным из которых относят гемодиализацию и гемоперфузию [Бельских А. Н. и др., 2019; Weidhase L. et al., 2020; Donati G. et al., 2021; Scharf C. et al., 2021]. Однако до сих пор не был описан и обоснован наиболее действенный алгоритм ЭКД, использование которого позволяло бы улучшить исходы лечения данной категории больных не только по сравнению со стандартной терапией, но и с другими методиками эфферентной терапии [Федорова А. А. и др., 2020; Хрошилов С. Е., 2017; Полтанова К. С., 2020; Scharf C. et al., 2021].

Существенное значение для выявления эффективности разных методик ЭКД и сопоставления результатов их со стандартной консервативной терапией при выполнении исследования имел сравнительный анализ динамики основных лабораторных показателей рабдомиолиза, к которым относились: миоглобин, КФК, АсАТ и АлАТ крови. Во всех группах на фоне проводимой интенсивной терапии наблюдалось закономерное снижение вышеуказанных маркеров миоцитолиза. Однако выраженность и динамика данного снижения имели существенные различия среди исследуемых групп. При этом, следует отметить, что выявленные различия были обусловлены, вероятно, разными причинами. Так, динамика уровня миоглобина непосредственно связана с детоксикационной эффективностью методов ЭКД, одной из основных задач применения которых при лечении рабдомиолиза является удаление данного субстрата, представляющего собой не только маркер миолиза, но и важный патогенетический компонент развития ОПП. Относительно небольшая (17,8 кДа) молекулярная масса миоглобина обуславливает возможность его элиминации из системного кровотока как при помощи ГДФ, так и на фоне применения селективной гемоперфузии [Кутепов Д. Е.,

2021; Mikkelsen T. S., Toft P., 2005; Ankawi G. et al., 2019]. Важным обстоятельством при проведении ГДФ является использование высокопроницаемых гемофильтров с точкой отсечения около 30 кДа, что позволяет осуществлять эффективное удаление основных среднемолекулярных факторов эндогенной интоксикации, включая миоглобин [Кутепов Д. Е., 2020; Naka T. et al., 2005; Zhang L. et al., 2012; Хорошилов С. Е., Никулин А. В., 2017].

Рассматривая динамику других лабораторных маркеров рабдомиолиза, являющихся ферментами (АлАТ, АсАТ, КФК), необходимо отметить, что их молекулярная масса существенно превышает точку отсечения мембраны высокопроницаемого гемофильтра. Так, молекулярная масса КФК составляет более 80 кДа, аминотрансфераз – более 100 кДа. Данное обстоятельство обуславливает практически полное отсутствие элиминации указанных ферментов при проведении ГДФ [Mikkelsen T. S., Toft P., 2005]. Применение селективной гемоперфузии само по себе также не приводит к существенному удалению высокомолекулярных агентов из системного кровотока, так как использованные в ходе проведения исследования адсорберы обладают наибольшей эффективностью элиминации токсинов, относящихся к среднемолекулярным веществам. Так, для устройства Cytosorb верхняя граница молекулярной массы наиболее эффективно сорбируемых агентов составляет 55 кДа [Кутепов Д. Е., 2021; Linden K. et al., 2015; Lang C. N. et al., 2020]. Поэтому, учитывая, что данные ферменты являются маркерами деструкции миоцитов, можно предположить, что различия в динамике их снижения в течение первой недели лечения связаны с более выраженным регрессированием процесса повреждения мышечной ткани при применении экстракорпоральной детоксикации, особенно комбинированной методики ЭКД, по сравнению со стандартной терапией.

Указанные эффекты могут быть обусловлены непосредственным детоксикационным воздействием ГДФ и/или гемоперфузии, заключающимся в удалении из внутренней среды организма таких факторов эндогенной интоксикации, как цитокины, продукты протеолиза и перекисного окисления липидов, протеолитические ферменты, вещества, относящиеся к группе

молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (МПАП). Снижение концентрации указанных веществ в крови является потенциальным фактором уменьшения выраженности повреждающего воздействия эндогенной интоксикации на витальные органы и функциональные системы организма. Кроме того, применение ГДФ на фоне гипергидратации позволяет снизить выраженность отечного синдрома за счет обеспечения удаления избытка жидкости в организме, что может привести к некоторому уменьшению местного отека в зоне рабдомиолиза. Данный эффект в некоторых случаях может сопровождаться улучшением течения компартмент-синдрома [Заугольников В. С., 2007; Бельских А. Н. и др., 2019; Емельянцев А. А. и др., 2019].

Помимо вышеперечисленных положительных эффектов применения ЭКД, обеспечивающих более благоприятное течение рабдомиолиза у пациентов токсикологического профиля, что подтверждается соответствующей динамикой снижения лабораторных маркеров миоцитолиза, также необходимо учитывать прямую элиминацию экзогенных токсинов из системного кровотока. Известно, что при проведении ГДФ наблюдается выведение из организма водорастворимых ядов небольшой молекулярной массы, не имеющих выраженной способности к связыванию с белками. К таким токсинам, например, относятся суррогаты алкоголя (метанол, этиленгликоль), отравление которыми составляет значительную долю в структуре причин поступления в стационар пациентов с токсическим рабдомиолизом. Таким образом, непосредственная элиминация некоторых токсинов из системного кровотока при проведении ЭКД не только способствует улучшению функционирования основных органов и систем организма, пострадавших от острой интоксикации, но и приводит к снижению выраженности их прямого миолитического воздействия [Oshima Y., 2011; Хорошилов С. Е., Никулин А. В., 2017].

Важными результатами проведенного исследования являются показатели динамики лабораторных маркеров ОПП, отражающие выраженность недостаточности функции почек и характер течения почечного повреждения. Мы отметили статистически значимое снижение концентрации азотистых метаболитов

у пациентов, в лечении которых применяли ГДФ, сразу после выполнения ЭКД, что объяснялось непосредственным эффектом заместительной почечной терапии. В равной степени к подобным изменениям можно отнести и улучшение показателей КОС, снижение выраженности метаболического ацидоза. В свою очередь, проведение гемоперфузии в 4-й группе не сопровождалось достоверным снижением азотистых метаболитов и улучшением КОС. При этом, следует отметить, что в дальнейшем (после 24 часов от начала проведения интенсивной терапии) динамика показателя ВЕ в группе селективной гемоперфузии была существенно лучше, чем среди больных контрольной группы. Наиболее вероятным объяснением данного обстоятельства является отсроченное улучшение функции почек и других витальных органов и систем на фоне выраженного детоксикационного эффекта селективной гемоперфузии, что послужило причиной более высокого темпа нормализации КОС.

Одним из наиболее важных показателей оценки эффективности применения различных подходов к проведению ЭКД при лечении пациентов с токсическим рабдомиолизом и ОПП стала динамика концентрации КИМ-1 в моче в исследуемых группах. Это связано с достаточно высокими значениями чувствительности и специфичности определения уровня КИМ-1 при диагностике развития почечного повреждения [Schrezenmeier E.V. et al., 2017]. Несмотря на то, что анализ динамики данного показателя продемонстрировал его постепенное снижение во всех группах в течение первой недели лечения в ОРИТ, были выявлены достоверные различия в скорости снижения концентрации КИМ-1 в данный период. Указанные изменения отражали различия в степени выраженности ОПП среди пациентов в исследуемых группах со 2-х по 7-е сутки терапии.

Наиболее существенный темп снижения концентрации КИМ-1 в моче, как в течение первых трех суток лечения в ОРИТ, так и через 1 неделю, наблюдался при раннем применении комбинации ГДФ и гемоперфузии, что, вероятно, косвенно указывает на больший нефропротективный потенциал данного подхода к ЭКД. Следует отметить, что динамика снижения КИМ-1 в моче у пациентов с токсическим рабдомиолизом, в состав лечения которых включали раннее

применение ГДФ, была несколько менее выраженной, однако, в целом, сопоставимой по отношению к использованию комбинированной методики ЭКД. Различия между данными группами в степени снижения указанного показателя носили статистически значимый характер только в течение трехсуточного периода лечения. По окончании первой недели в ОРИТ различия уже не были достоверными.

Наличие существенно менее выраженного темпа снижения уровня КИМ-1 в моче пациентов, в лечении которых применяли изолированную селективную гемоперфузию, по сравнению с больными 2-й и 3-й групп, по нашему мнению, может указывать на менее значительный нефропротективный потенциал данного метода ЭКД при сопоставлении с ранним комбинированным или изолированным проведением ЗПТ. Однако, необходимо заметить, что применение гемоперфузии сопровождалось достоверно более существенным снижением уровня КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения в ОРИТ по сравнению с проведением стандартной интенсивной терапии. Вероятно, данный факт может указывать на определенные преимущества раннего применения селективной гемоперфузии с целью снижения выраженности ОПП у пациентов с токсическим рабдомиолизом по сравнению с консервативным подходом к лечению [Федорова А. А. и др., 2020; Кутепов Д. Е и др., 2020].

Важным параметром оценки выраженности ОПП, пациентов с токсическим рабдомиолизом является динамика выделительной функции почек в течение проводимого лечения, особенно в течение первой недели развития заболевания, когда риск формирования почечной дисфункции наиболее значителен. Низкая степень достоверности расчетных показателей СКФ, учитывающих концентрацию сывороточного креатинина, при ОПП делает их практически неприменимым в данной ситуации, что особенно характерно для течения рабдомиолиза, так как в этом случае уровень креатинина в крови зависит не только от функции почек, но и в значительной степени от объема поражения мышечной ткани [Nance J. R., Mammen A. L., 2015; Бельских А. Н. и др., 2019]. Вышеперечисленные обстоятельства обуславливают необходимость применения

более достоверных маркеров почечной функции, одним из которых является цистатин С [Pasala S., Carmody J. B., 2017].

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о существенных различиях в динамике данного показателя в исследуемых группах уже в течение первых трех суток интенсивной терапии. При этом для пациентов группы стандартной терапии характерным было значительное повышение уровня цистатина С в крови, что свидетельствовало о прогрессировании ОПП в указанный период. В группах пациентов, интенсивная терапия которых предполагала раннее применение ГДФ, напротив, отмечено достоверное снижение концентрации данного маркера. Следует заметить, что при использовании комбинированной методики ЭКД степень снижения уровня цистатина С в крови была существенно более выраженной, чем при изолированном раннем проведении ГДФ. Однако при изолированном применении селективной гемоперфузии снижение концентрации маркера не достигло статистической значимости. Указанные обстоятельства подтверждает более значимое нефропротективное воздействие раннего применения комбинации ГДФ и гемоперфузии по сравнению с другими исследуемыми лечебными подходами [Бельских А. Н. и др., 2019; Федорова А. А. и др., 2020].

В целом схожая тенденция различий динамики концентрации цистатина С в крови в исследуемых группах наблюдалась в течение всей первой недели проведения интенсивной терапии. При этом статистически значимые показатели снижения уровня маркера наблюдались во всех группах применения ЭКД. Наибольшая степень данного снижения была характерна для группы комбинированной ЭКД, наименьшая – для селективной гемоперфузии. В группе стандартной терапии также отмечено постепенное снижение данного показателя, не достигшее, впрочем, достоверных различий в течение первых 7 суток лечения в ОРИТ.

Считаем, что результаты сравнительного анализа динамики уровня цистатина С в крови подтверждают меньшую выраженность снижения функции почек и наибольшую скорость ее восстановления при развитии ОПП при раннем

применении различных методов ЭКД. При этом существенным преимуществом обладает комбинированная методика эфферентной терапии.

Динамика лабораторных показателей выраженности рабдомиолиза и почечного повреждения в исследуемых группах в целом соответствует изменениям клинических показателей течения ОПП. Так, при оценке динамики восстановления темпа диуреза в течение первой недели интенсивной терапии, отмечено, что наилучшие показатели наблюдались при применении комбинации ГДФ и гемоперфузии. В группе раннего изолированного проведения ГДФ показатели почасового диуреза увеличивались достоверно быстрее, чем в группах гемоперфузии и стандартной терапии. В свою очередь, проведение изолированной гемоперфузии было связано с более выраженным нарастанием данного показателя и более быстрой его нормализацией по сравнению с группой стандартной терапии.

Важными результатами исследования с точки зрения оценки выраженности саногенных процессов, являющихся следствием ЭКД, стали данные, сравнительного анализа частоты развития случаев тяжелого ОПП, требующих проведения ЗПТ по неотложным показаниям. Удалось установить, что применение селективной гемоперфузии, даже вне комбинации с методом, замещающим функцию почек, сопровождается достоверным снижением частоты случаев необходимого выполнения ЗПТ по поводу развития тяжелого ОПП. Данный эффект, очевидно, связан с высоким детоксикационным потенциалом метода и стал следствием прямой элиминации из системного кровотока факторов эндогенной интоксикации, обуславливающих развитие и прогрессирование ОПП. К подобным факторам, имеющим патогенетическое значение для формирования почечного повреждения, следует, прежде всего, отнести миоглобин, уровень которого в крови при применении гемоперфузии имеет существенно более выраженную тенденцию к снижению по сравнению с проведением стандартной детоксикационной терапии.

Еще одним обстоятельством, требующим внимания, является высокая частота развития тяжелого ОПП в группе стандартной терапии. Исходя из результатов проведенного исследования, следует отметить, что при неэффективности первичного комплекса мероприятий консервативной

интенсивной терапии, направленных на снижение выраженности клинико-лабораторных признаков рабдомиолиза и почечного повреждения у пациентов токсикологического профиля в течение первых 24 часов лечения, частота последующего развития выраженной ОПП с формированием неотложных показаний к ЗПТ достигает 77,5%. Применение в указанный период комбинации стандартной терапии и селективной гемоперфузии существенно снижают частоту подобных случаев, однако также сопровождается впоследствии развитием диализ-зависимой ОПП более чем у половины пациентов с токсическим рабдомиолизом.

Существенное значение для пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным развитием ОПП, имеет скорость восстановления функции почек. При этом в практическом смысле, исходя из клинических и из медико-экономических аспектов, наиболее важным показателем является продолжительность периода необходимого проведения ЗПТ. Закономерным обстоятельством стало то, что достоверно наименьшая длительность ЗПТ наблюдалась в группе комбинированной методики ЭКД, так как именно среди пациентов данной группы была выявлена лучшая динамика большинства наиболее важных клинических и лабораторных показателей, отражающих течение ОПП и, собственно, рабдомиолиза. Также ожидаемым результатом является наибольшая продолжительность ЗПТ у пациентов группы стандартного лечения, что можно объяснить наихудшей динамикой основных клинико-лабораторных параметров среди всех исследуемых групп, а также при позднем начале ЗПТ. Последняя причина также в определенной степени объясняет отсутствие статистически значимых различий между значениями данного показателя в группе стандартной терапии и среди пациентов, в лечении которых применяли изолированную селективную гемоперфузию. При этом, необходимо отметить, что в последней медиана продолжительности ЗПТ была на 2 суток ниже. Прогнозируемым результатом, исходя из динамики комплекса показателей течения заболевания и его осложнений, стала более низкая продолжительность применения ЗПТ в группе раннего применения ГДФ по сравнению с группами стандартной терапии и изолированной гемоперфузии.

Значимым компонентом комплексного анализа исходов лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом стали результаты исследования степени восстановления функции почек после перенесенного ОПП. Было установлено, что у 2/3 (67,3%) от всех выживших больных отмечено снижение СКФ на момент выписки из стационара по сравнению с исходной. При этом проведение сравнительного анализа продемонстрировало, что среди всех исследуемых групп имелись различия в частоте данного показателя. Наиболее благоприятной ситуация представляется в группе комбинированного раннего применения методов ЭКД, где полное восстановление исходной функции почек в ходе стационарного лечения достигнуто почти у половины пациентов (46,3%), тогда как доля подобных случаев в группе стандартной терапии была наименьшей среди всех исследуемых групп и составила 25,2%. Считаем, что данный результат полностью соотносится с другими показателями исхода лечения и является одним из наиболее важных параметров, связанных с восстановлением трудоспособности и качества жизни в долгосрочной перспективе.

Существенное значение для понимания воздействия различных методик ЭКД на исходы лечения токсического рабдомиолиза имеют не только данные, касающиеся развития и течения дисфункции почек, но и динамики функционального состояния других жизненно важных органов и систем. При сравнительном анализе темпа восстановления сознания в исследуемых группах значимых различий выявлено не было. Однако в ходе изучения выраженности нарушений функции сердечно-сосудистой системы наблюдались достоверные различия частоты необходимого применения вазопрессорной поддержки между группой стандартного лечения и группами применения ЭКД, заключающиеся в более высокой частоте нестабильных параметров гемодинамики при использовании только консервативной интенсивной терапии. Данная тенденция была подтверждена результатами сравнительного анализа величины значения индекса потребности инотропных и вазопрессорных препаратов (VIS) и продолжительности вазопрессорной поддержки. Вероятной причиной указанных различий является позитивное воздействие методов ЭКД на функцию сердечно-

сосудистой системы, проявляющееся нивелированием нарушений гемодинамики. Наиболее очевидными причинами данного благотворного воздействия является ускоренная элиминация экзогенных токсинов и факторов эндогенной интоксикации, оказывающих угнетающий эффект на функцию сердечно-сосудистой системы, при применении методов ЭКД [Пасько В. Г. и др., 2019; Кутепов Д. Е. и др., 2021].

В процессе исследования получены данные частоты развития и выраженности острой дыхательной недостаточности, течение которой в значительной степени определяло результаты лечения пациентов в исследуемых группах. В качестве наиболее практически значимого показателя, отражающего частоту развития и степень дисфункции системы дыхания у пациентов в разных группах, была изучена потребность в аппаратной респираторной поддержке, значение которой среди всех обследованных больных достигло 39,8%. При этом результаты сравнительного анализа продемонстрировали существенные различия данного показателя между группами пациентов с различными подходами к применению ЭКД.

Следует отметить, что в группах стандартной интенсивной терапии и изолированной гемоперфузии показатели частоты применения ИВЛ/ВВЛ были на порядок выше, чем в группах пациентов, лечение которых включало раннее использование гемодиализации. Достоверно наибольшая потребность в аппаратной респираторной поддержке среди всех исследуемых пациентов наблюдалась в группе стандартной терапии. Учитывая, что основная часть случаев развития выраженной дыхательной недостаточности среди пациентов с токсическим рабдомиолизом и ОПП была связана с гиперволемией и отеком легких на фоне анурии и/или формированием ОРДС при аспирационной пневмонии, перечисленные выше факты о частоте применения ИВЛ/ВВЛ в группах выглядят закономерными и прогнозируемыми. Раннее начало ЗПТ во 2-й и 3-й группах до развития значимой гиперволемии, связанной с прогрессированием почечного повреждения, в ряде случаев позволило избежать формирования тяжелой дыхательной недостаточности, требующей проведения ИВЛ/ВВЛ. Рассматривая

причины значимых различий показателей частоты ИВЛ/ВВЛ в двух группах, лечение пациентов в которых не включало применение ГДФ на раннем этапе интенсивной терапии, следует отметить, что они, вероятно, связаны со степенью выраженности и прогрессирования ОПП, в том числе сопровождающегося анурией и гиперволемией, у больных 4-й группы вследствие раннего проведения селективной гемоперфузии и снижения степени эндотоксикоза.

По существу, все вышеперечисленные факторы обуславливали также различия продолжительности ИВЛ/ВВЛ в группах, продемонстрировавших наиболее благоприятное течение дыхательной недостаточности среди пациентов, проведение ГДФ которым начали через 12–24 часа после поступления в ОРИТ, что позволило снизить длительность аппаратной респираторной поддержки в 2–3 раза по сравнению с больными, получавшими ЗПТ только по неотложным показаниям. При этом статистически значимых различий указанного показателя при изолированном раннем применении ГДФ или ее комбинации с селективной гемоперфузией выявлено не было, что в данном случае, вероятно, свидетельствует скорее о превалировании эффекта от упреждающего использования ЗПТ, чем об эффективности гемоперфузионного компонента. Однако полностью исключать позитивное воздействие изолированного раннего применения гемоперфузии на распространенность и тяжесть течения острой дыхательной недостаточности у пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, нельзя, так как продолжительность ИВЛ/ВВЛ, наряду с частотой ее применения, по данным проведенного анализа оказалась ниже при использовании гемоперфузии по сравнению с группой стандартной интенсивной терапии.

Соответствующая тенденция была характерна для динамики показателей функции дыхательной системы в исследуемых группах. При этом в качестве основного интегрального параметра оценки функции системы дыхания рассматривали изменения индекса оксигенации (ИО). Сравнительный анализ ежесуточной динамики ИО в течение первой недели лечения в ОРИТ с высокой степенью достоверности продемонстрировал, что наилучшие показатели наблюдались среди групп пациентов, в состав интенсивной терапии которых

включали методики ЭКД, подразумевающие раннее применение ГДФ – 2-й и 3-й групп. В то же время статистически значимых различий между этими группами выявлено не было. Необходимо отметить, что данные результаты коррелировали с частотой и продолжительностью проведения ИВЛ/ВВЛ среди пациентов исследуемых групп.

Несколько худшая динамика ИО наблюдалась в 4-й группе, где были достигнуты достоверно более низких значений по сравнению с аналогичными параметрами 2-й и 3-й групп к концу первой недели интенсивной терапии. Закономерным обстоятельством стало то, что для данного периода было характерно развитие выраженной ОПП, потребовавшей проведения ЗПТ по неотложным показаниям в группах стандартной терапии и изолированного применения гемоперфузии, что, вероятно, стало одним из факторов формирования или усугубления нарушений функции дыхания. При этом применение гемоперфузии для лечения больных в 4-й группе позволило снизить частоту развития ОПП и отсрочить проведение ЗПТ по неотложным показаниям по сравнению с группой стандартной терапии, что оказало соответствующее влияние на динамику показателя ИО. Стоит отметить, что во всех группах пациентов, лечение которых предполагало проведение ЭКД, ИО достиг или превысил значение 300 к исходу первой недели интенсивной терапии, в отличие от группы стандартного лечения.

Важное значение для оценки и сравнительного анализа эффективности различных методов ЭКД для лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом и ОПП имело исследование динамики общего состояния и выраженности органических дисфункций. Результаты анализа динамики тяжести ПОН, оцененной по шкале SOFA, продемонстрировали, что несмотря на тот факт, что исходное значение показателя выраженности ПОН, среди пациентов 1-й группы было в среднем на 1-2 балла ниже, чем в остальных группах (что не имело достоверных отличий от других групп), уже на 2-е сутки лечения в ОРИТ данные показатели практически сравнивались во всех исследуемых группах. В дальнейшем, начиная с 3-х суток, наблюдались статистически значимые различия между 1 группой и тремя другими

группами, что обусловлено возрастанием выраженности ПОН среди пациентов группы стандартной интенсивной терапии и одновременном снижении тяжести органных дисфункций в группах раннего применения методов ЭКД. При этом наиболее быстрое снижение тяжести ПОН наблюдалась у пациентов, включенных группы раннего применения ГДФ, что по всей видимости было обусловлено снижением уровня азотемии, стабилизации гемодинамики и респираторного индекса, что нашло свое отражение в шкальные оценки ПОН, по отношению к группе консервативной терапии и отсроченного начала ГДФ. Достоверные значения в разнице между указанными группами мы наблюдали с 3-х суток терапии.

При анализе динамики выраженности ПОН у пациентов группы изолированного применения гемоперфузии отмечена другая закономерность, характеризующаяся тем, что медианное значение показателя тяжести органных дисфункций в данном случае имело тенденцию к снижению со 2-х суток проведения интенсивной терапии, как и в других группах раннего использования методов ЭКД. При этом в 4-й группе снижение ПОН имело несколько менее выраженный характер по сравнению со 2-й и 3-й группами. Помимо этого, следует учитывать, что у части из пациентов, включенных в 4-ю группу, несмотря на проводимую терапию, носившую, в том числе, нефропротективный характер, отмечено развитие выраженного ОПП, потребовавшего применения ЗПТ по неотложным показаниям, что сопровождалось повышением показателя выраженности ПОН на 5-е сутки интенсивной терапии с последующим постепенным снижением. Все перечисленные выше обстоятельства объясняют наличие достоверных различий показателей тяжести ПОН между 2-й и 4-й, 3-й и 4-й группами в период с 3-х по 6-е сутки соответственно, а также то, что выраженность ПОН в 4-й группе была значимо ниже, чем в 1-й группе в период с 3-х по 4-е сутки лечения. Ведущее значение для формирования указанных различий между группами в выраженности ПОН, оцененной по шкале SOFA, в течение первой недели интенсивной терапии имела динамика тяжести почечной и дыхательной недостаточностей, показатели которых были существенно хуже у пациентов группы стандартного лечения.

Обсуждая тенденции, которые наблюдались при анализе тяжести состояния пациентов в группах с помощью шкалы APACHE II, следует отметить, что они, в целом, соответствовали таковым при оценке выраженности ПОН по шкале SOFA. При этом, несмотря на более высокие номинальные значения оценочных балльных показателей тяжести состояния больных в группе стандартного лечения по сравнению группами раннего применения ЭКД в течение первой недели проведения интенсивной терапии, достоверных различий выявлено не было, что, вероятно, связано с относительно небольшой численностью пациентов в исследуемых группах.

В качестве наиболее важного показателя, характеризующего результаты исследования и отражающего эффективность применения разных тактических подходов ЭКД, определили уровень госпитальной летальности. Общий показатель госпитальной летальности составил 10,2%, что, в целом, было ниже, чем в других современных литературных источниках [Oshima Y., 2011; Esposito P. et al., 2018].

Одним из наиболее значимых результатов проведенного исследования является выявление существенных различий между уровнями госпитальной летальности в группах пациентов с различными подходами к ЭКД. Абсолютно закономерным фактом, учитывая представленные выше значимые различия в динамике клинико-лабораторных параметров, стал более высокий показатель летальности в группе стандартной интенсивной терапии, также, как и минимальная летальность в группе раннего комбинированного применения методов ЭКД. Именно в этих группах были выявлены статистически значимые различия. При этом номинальные значения летальности были ниже и в других группах раннего применения ЭКД по сравнению с группой стандартного лечения. Однако в этих случаях достоверных различий выявлено не было, что может быть связано с относительно небольшими по численности выборками пациентов.

Решающее, на наш взгляд, значение для выявления факторов, повлиявших на формирование указанных различий в частоте летальных исходов между исследуемыми группами, имела структура непосредственных причин смерти в каждой группе. Так, наибольшая часть летальных исходов в группах пациентов,

при лечении которых применяли различные методы ЭКД, были связаны с прогрессированием ПОН на фоне исходно крайне тяжелого состояния больных вследствие перенесенной тяжелой гипоксии до госпитализации или с развитием тромбоэмболии крупных ветвей легочной артерии (ТЭЛА). Лишь в одном случае смерти пациента группы изолированного применения гемоперфузии причиной стала прогрессирующая нозокомиальная ИВЛ-ассоциированная пневмония, развившаяся на фоне длительного лечения тяжелого ОПП. Структура причин летальных исходов больных в группе стандартного лечения имела существенные отличия. Основной причиной смерти у пациентов, входящих в состав данной группы, стало развитие и прогрессирование тяжелой нозокомиальной пневмонии в поздние сроки лечения.

Указанные выше различия частоты и структуры летальных исходов в исследуемых группах, вероятно, обусловлены разными сроками стационарного лечения и нахождения в ОРИТ, что, в свою очередь, связано со значительно меньшей частотой развития острой дисфункции в группах раннего применения ЭКД. Так, достоверно большие сроки стационарного лечения и нахождения в ОРИТ отмечены в группе стандартной интенсивной терапии. В свою очередь, наименьшая продолжительность сроков лечения была характерна для больных группы комбинированного применения методов ЭКД по сравнению с остальными группами.

Таким образом, результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали более высокую эффективность раннего применения методов ЭКД, включающих ГДФ и селективную гемоперфузию, в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, по сравнению с применением стандартного лечения. Обоснованное и своевременное проведение ЭКД не только сопровождалось значительным улучшением динамики клинических и лабораторных параметров, но и позволило существенно улучшить исходы: снизить госпитальную летальность и продолжительность лечения в стационаре и в ОРИТ. Данные результаты являлись следствием реализации детоксикационного и нефропротективного эффектов методов ЭКД, причем наиболее действенной стала методика, подразумевающая суммацию данных эффектов за счет

комбинации сорбционного, конвекционного и диффузионного массопереносов при проведении селективной гемоперфузии и ГДФ.

Опираясь на результаты нашего исследования, можно рекомендовать к практическому клиническому применению следующий алгоритм действия при поступлении в ОРИТ пациента с токсическим рабдомиолизом (рис.4.1):

1. Обеспечить проведение полного комплекса мероприятий базисной интенсивной терапии, направленных на устранение жизнеугрожающих расстройств водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния, предупреждение прогрессирования ОПП, которые включают:

- инфузионную терапию сбалансированными кристаллоидами и 20%-ю раствором альбумина;
- коррекцию нарушений КОС крови и внутриканальцевого ацидоза путем внутривенного введения раствора гидрокарбоната натрия;
- внутривенное введение петлевых диуретиков с целью поддержания адекватного темпа диуреза;
- введение осмотического диуретика при сохранении у пациента диуреза на уровне более 20 мл/час.

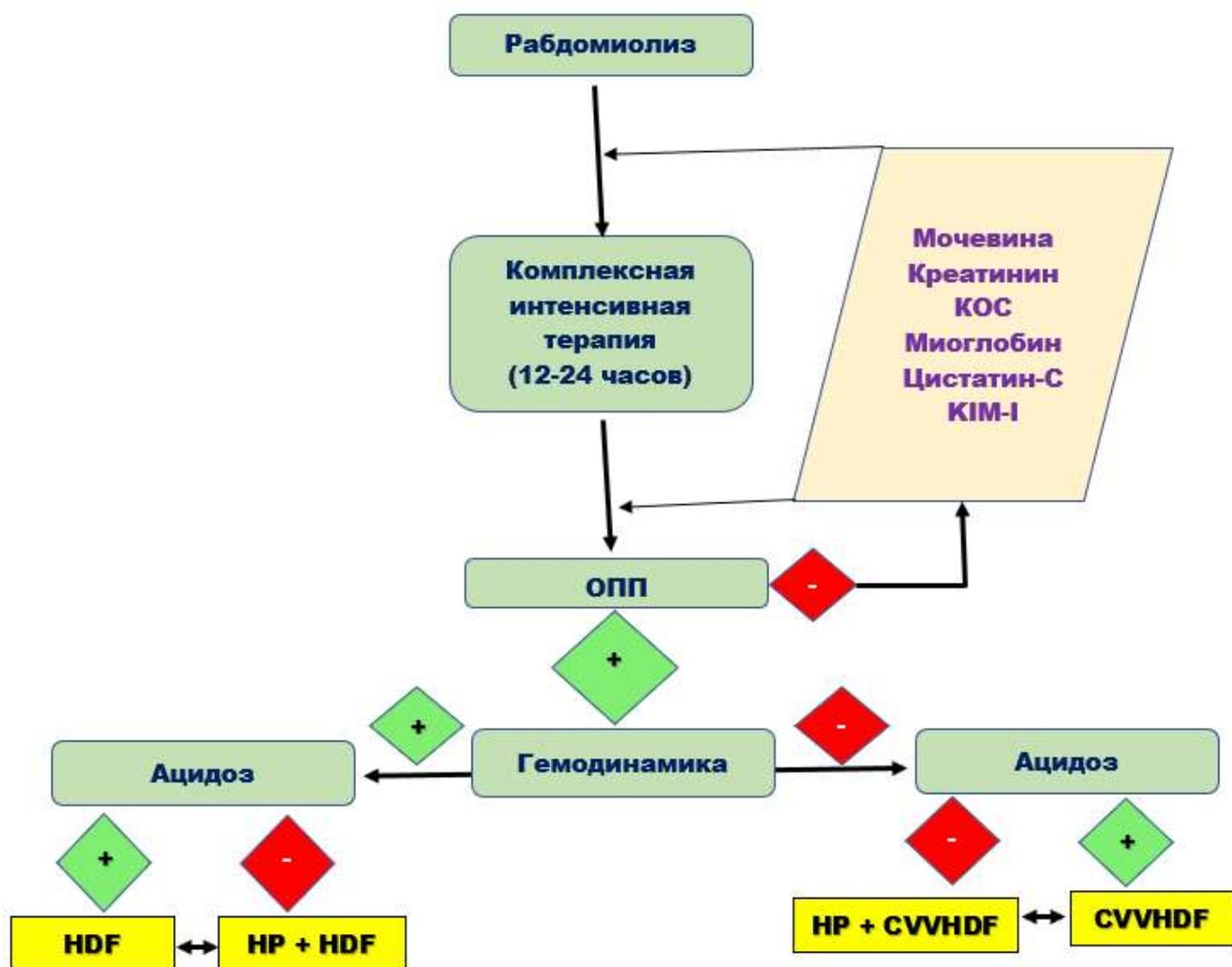
2. При отсутствии в течение 12–24 часов после начала базисной интенсивной терапии положительной динамики в виде регрессирования клинико-лабораторных признаков рабдомиолиза и почечного повреждения рассмотреть возможность начала ЭКД. В качестве маркеров неэффективности стартовой консервативной терапии в указанный период времени возможно ориентироваться на 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. Противопоказаниями к проведению операций ЭКД в данном случае являются продолжающееся кровотечение и сохраняющаяся выраженная дегидратация.

3. В качестве метода выбора ЭКД рекомендуется применять комбинированную методику, включающую селективную гемоперфузию с последовательным (или одновременным) проведением ГДФ. Для проведения

гемоперфузии возможно применение любого из следующих устройств: Cytosorb® (CytoSorbents, США), Эфферон ЦТ (Эфферон, Россия), Десепта («Биотех-М» Россия). Гемодиафильтрацию следует проводить в интермиттирующем или продленном режимах с использованием высокопроницаемого фильтра (точка отсечения – не менее 30 кДа), так как гемодиафильтрация в данном случае позволяет добиться максимальной детоксикационной эффективности за счет сочетания диффузионного и конвекционного механизмов массопереноса, что сопровождается высоким уровнем элиминации миоглобина из системного кровотока. Продленный режим ГДФ (8–12 часов) позволяет обеспечить более высокую степень ее гемодинамической переносимости у пациентов с нестабильными гемодинамическими показателями.

4. При отсутствии технической возможности одновременного применения селективной гемоперфузии и ГДФ возможно раннее включение в состав интенсивной терапии одного из данных методов, что также позволяет улучшить динамику клинико-лабораторных показателей течения рабдомиолиза и ОПП, а также исходы лечения. Лучшие результаты отмечены при раннем применении ГДФ.

Несмотря на убедительность результатов, полученных при выполнении данной работы, мы считаем, что необходимо продолжить клинические исследования, направленные на определение эффективности и сопоставление результатов применения различных методик ЭЖД и их комбинаций в составе интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. Считаем, что подобные исследования отвечают интересам современной медицины критических состояний.



Примечание



Наличие признака



Отсутствие признака

Рисунок 4.1– Алгоритм применения экстракорпоральной детоксикации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рабдомиолиз представляет собой клинико-лабораторный синдром, развивающийся в результате повреждения и деструкции миоцитов поперечнополосатой мышечной ткани и сопровождается высвобождением продуктов миолиза, попаданием их в системный кровоток с формированием токсемии различной степени выраженности [24, 43, 57].

В настоящее время более чем в 55% случаев причиной рабдомиолиза являются экзогенные токсины: алкоголь, наркотические, психотропные и лекарственные препараты [36, 39, 40, 78].

В большинстве случаев рабдомиолиз имеет благоприятное течение, однако более чем в 45% случаев течение осложняется развитием острого почечного повреждения [89, 130, 150]. В патогенезе ОПП, ведущую роль играет миоглобин (молекулярная масса 17,8 кДа), что обусловлено фильтрацией свободного миоглобина почками и последующим его осаждением в почечных канальцах с их повреждением и обструкцией [48, 192]. Возникновение ОПП существенно осложняет течение патологического процесса и сопровождается ухудшением прогноза у данной категории пациентов, а также приводит к повышению продолжительности их пребывания в стационаре и сроков лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии [83, 130].

Одним из основных методов лечения рабдомиолиза является детоксикационная терапия. Данное обстоятельство обусловлено ведущей ролью эндогенной интоксикации (ЭИ) в патогенезе развития тяжелых системных осложнений. Следовательно, экстракорпоральная детоксикация представляется патогенетически обоснованным методом предупреждения развития и прогрессирования ОПП, как проявления органной дисфункции при рабдомиолизе. Потенциальная роль экстракорпоральной детоксикации состоит в предупреждении развития и прогрессирования острого повреждения почек, снижении факторов эндогенной интоксикации и купирования водно-электролитных нарушений за счет своевременного и обоснованного применения данных методов лечения. В подавляющем большинстве случаев экстракорпоральная детоксикация

ограничивается методами заместительной почечной терапии (ЗПТ). Включение их в состав комплексной интенсивной терапии происходит в период развившегося ОПП с целью замещения утраченной функции почек и предотвращения их дальнейшего повреждения циркулирующими факторами эндогенной интоксикации [80, 183]. Концепция раннего (упреждающего) применения экстракорпоральной детоксикации в настоящее время не получила признания вследствие отсутствия доказательств ее эффективности. Следует отметить, что в современной мировой литературе эффективность применения различных методик экстракорпоральной детоксикации, на разных стадиях развития рабдомиолиза, ограничивается описанием единичных клинических случаев и остается до настоящего времени не решенной проблемой.

Целью нашей работы было повышение эффективности лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом за счет предупреждения прогрессирования ОПП, путем применения различных методов экстракорпоральной детоксикации.

В процессе выполнения работы были поставлены следующие задачи: оценить эффективность применения различных методов экстракорпоральной детоксикации в зависимости от времени инициации и метода в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек. Сравнить полученные результаты и предложить наиболее эффективный алгоритм применения экстракорпоральной детоксикации у данной категории пациентов.

В исследование включены 98 пациентов с диагнозом «токсический рабдомиолиз, осложнённый острым повреждением почек», проходивших лечение в отделениях реанимации и интенсивной терапии ГКБ № 1 им. Н. И. Пирогова и ГКБ им. С. С. Юдина г. Москвы, с 2017 по 2020 гг.

Критериями включения пациентов в исследование были: подтвержденный факт острого экзогенного отравления (по данным анамнеза, клинического и химико-токсикологического исследований), развитие рабдомиолиза с повышением КФК крови более 1000 ЕД/л., наличие признаков ОПП. Критериями исключения больных из исследования считали: токсический рабдомиолиз, не осложнившийся

развитием ОПП, КФК крови менее 1000 ЕД/л., хронические заболевания мышц (воспалительные миопатии, мышечные дистрофии и др.), беременность и возраст менее 18 лет. Противопоказания к проведению ЭКД: продолжающееся кровотечение, агональное состояние.

Результаты проведенной токсикологической экспертизы продемонстрировали в подавляющем большинстве случаев отравления носили комбинированный характер. В структуре отравлений наркотическими препаратами 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%), каннабиоиды 2 пациента (2%). Среди отравлений спиртами преобладал этанол (72 пациента), на его долю приходилось 94%. Среди структуры отравлений лекарственными препаратами у 11 пациентов определен клофелин (39%), у 10 пациентов – фенобарбитал (35%), донормил – у 4 пациентов, (16%), кодеин и клонидин – у 2 пациентов соответственно (5% и 5%).

Всем пациентам выполняли мероприятия комплексной интенсивной терапии, которые включали: инфузионную терапию, введение диуретиков, коррекцию нарушений КОС и ВЭБ, нутриционную поддержку, предупреждение тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта, по показаниям – инотропную и/или вазопрессорную поддержку, респираторную, симптоматическую терапию. 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 сопровождалось 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. При появлении абсолютных

показаний применяли ЗПТ. Медиана времени до начала проведения ГДФ составила 49 (43; 56) часов. Во вторую группу вошли 29 пациентов, которым применили раннюю комбинированную методику ЭКД (СГ и ГДФ). Медиана времени начала ЭКД составило 19 (17; 25) часов. В состав третьей группы включены 24 пациента, которым применяли изолированную ГДФ на ранних стадиях развития ОПП. Медиана времени составила 20 (17; 26) часов. Четвертую группу составили 17 пациентов, при лечении которых в составе комплексной интенсивной терапии применяли раннюю СГ, с последующей ГДФ по жизненным показаниям. Медиана времени до проведения СГ составила 22 (19; 27) часа.

Исходные значения основных клинических и лабораторных показателей в исследуемых группах на момент включения в исследование были сопоставимы и статистически значимо не отличались между собой. Проводили сравнительный анализ динамики широкого спектра клинических и лабораторных показателей между пациентами каждой из групп, а также сроков нахождения в ОРИТ и в стационаре, частоты летальных исходов.

Существенное значение для выявления эффективности разных методик ЭКД и сопоставления результатов их со стандартной консервативной терапией при выполнении исследования имел сравнительный анализ динамики основных лабораторных показателей рабдомиолиза, к которым относились: миоглобин и КФК. Внутригрупповая динамика концентрации миоглобина с 1-е по 3-е сутки продемонстрировала, что наиболее выраженное снижение уровня миоглобина у пациентов 2-й группы (35,9%), у которых применяли комбинированную тактику ЭКД. Вторым по скорости редукции данного показателя стал результат в 3-й группе (23,7%) на фоне проведения ГДФ. В группе 4 (СГ) и группе 1 (контроль) снижение концентрации отмечено на 13,6% и 3,8%, соответственно и не носило статистически значимых различий ($p > 0.05$). Дальнейшая динамика в снижении концентрации миоглобина к 7-м суткам терапии наблюдалось во всех группах ($p < 0,05$). Наиболее значительная редукция миоглобинемии наблюдалась во 2-й группе (88,0%), наименьшая – в группе 1 (26,3%). Несмотря на положительную внутригрупповую динамику снижение

концентрации миоглобина, проведенный межгрупповой анализ на 7-е сутки терапии продемонстрировал значимые различия между группами 1 и 2 ($p = 0,0012$), группы 1 и 3 ($p = 0,0031$), 1 и 4 ($p = 0,038$). Также достоверно отличались между собой группы 2 и 3 ($p = 0,0024$), группы 2 и 4 ($p = 0,0013$), 3 и 4 ($p = 0,029$).

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. Наименьшая степень редукции данного показателя отмечена в 1-й группе, что статистически значимо отличалась от остальных групп ($p < 0,05$). Таким образом проведенный анализ продемонстрировал наилучшие результаты в группе, комбинированной экстракорпоральной детоксикации по отношению к другим группам терапии, что на наш взгляд, обусловлено временем начала процедуры и высоким детоксикационным потенциалом.

Важным параметром, отражающим течение ОПП, являлась динамика изменения концентрации КИМ-1 в моче у пациентов в исследуемых группах. Проведенный анализ на 3-е сутки терапии, продемонстрировал в 1-й группе достоверный 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 внутригрупповая динамика концентрации КИМ-1 в течение первой недели продемонстрировала, наилучшие показатели для 2-й (на 99,0%) и 3-й (96,8%) группы ($p = 0,0019$ и $p = 0,0041$). Наименее существенное снижение указанного показателя было характерно для пациентов 1-й группы (76,1%). Проведенный межгрупповой анализ концентрации маркера на 7-е сутки терапии, 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 ($p = 0,048$). Полученные результаты продемонстрировали значимое преимущество метода комбинированной ЭКД перед консервативной терапией в концентрации маркеров ОПП.

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 1-й группе консервативной терапии к 3-м суткам 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, где уровень цистатина С, существенно снизился (на 46,6 и 31,8%, соответственно). Данный факт указывает на повышение показателя СКФ уже на 3-и сутки лечения. Анализ межгрупповых различий продемонстрировал достоверные отличия между группами 1 и 2 ($p = 0,012$), 1 и 3 ($p = 0,026$). Дальнейшая динамика продемонстрировала 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 достоверные различия между группами 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 ($p = 0,034$). 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.

В ходе исследования проводили анализ динамики показателя скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитываемого ежедневно с помощью формулы СКД-ЕРІ по уровню концентрации цистатина С. Полученные результаты продемонстрировали достоверно лучшие показатели в группе, комбинированной ЭКД по сравнению с консервативной терапией ($p < 0,05$). Важным клиническим параметром, отражающим степень выраженности ОПП и вариант его течения,

является темп диуреза. Полученные результаты продемонстрировали лучшую динамику восстановления темпа диуреза 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%, в 4-й группе 58,8%.

Результаты сравнительного анализа продолжительности ЗПТ в исследуемых группах продемонстрировали достоверно меньшую продолжительность проведения ЗПТ во 2-й группе, медиана данного показателя 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 ($p > 0,05$).

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%). Анализ летальности между группами 1 и 2 показал статистически значимые различия ($p = 0,038$). Достоверных различий в летальности между группами 1 и 3, 1 и 4 не получено ($p = 0,061$; $p = 0,078$).

В качестве одного из важнейших показателей эффективности различных подходов к применению методов ЭКД при лечении пациентов с токсическим рабдомиолизом, было проведено сравнение сроков стационарного лечения и длительности нахождения в ОРИТ. 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.

Полученные результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали более высокую эффективность раннего применения методов ЭКД, включающих ГДФ и селективную гемоперфузию, в составе комплексной интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП, по сравнению с применением стандартного лечения. Обоснованное и своевременное проведение ЭКД не только сопровождалось значительным улучшением динамики клинических и лабораторных параметров, но и позволило существенно улучшить исходы: снизить госпитальную летальность и продолжительность лечения в стационаре и в ОРИТ. Данные результаты являлись следствием реализации детоксикационного и нефропротективного эффектов методов ЭКД, причем наиболее действенной стала методика, подразумевающая суммацию данных эффектов за счет комбинации сорбционного, конвекционного и диффузионного массопереносов при проведении селективной гемоперфузии и ГДФ.

Опираясь на результаты нашего исследования, можно рекомендовать к практическому клиническому применению следующий алгоритм действия при поступлении в ОРИТ пациента с токсическим рабдомиолизом:

1. Обеспечить проведение полного комплекса мероприятий базисной интенсивной терапии, направленных на устранение жизнеугрожающих расстройств водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния с целью предупреждения прогрессирования ОПП.

2. При отсутствии в течение 12-24 часов после начала базисной интенсивной терапии положительной динамики в виде регрессирования клинико-лабораторных признаков рабдомиолиза и почечного повреждения рассмотреть возможность начала ЭКД. В качестве маркеров неэффективности стартовой консервативной терапии в указанный период времени возможно ориентироваться на 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. В качестве метода выбора ЭКД рекомендуется применять комбинированную методику, включающую селективную гемоперфузию с последовательным (или одновременным) проведением ГДФ.

4. При отсутствии технической возможности одновременного применения селективной гемоперфузии и ГДФ возможно раннее включение в состав интенсивной терапии одного из данных методов, что также позволяет улучшить динамику клинико-лабораторных показателей течения рабдомиолиза и ОПП, а также исходы лечения. Лучшие результаты отмечены при раннем применении ГДФ.

Несмотря на убедительность результатов, полученных при выполнении данной работы, мы считаем, что необходимо продолжить клинические исследования, направленные на определение эффективности и сопоставление результатов применения различных методик ЭКД и их комбинаций в составе интенсивной терапии пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. Считаем, что подобные исследования отвечают интересам современной медицины критических состояний.

ВЫВОДЫ

1. Отсроченное начало гемодиализа (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 гемодиализа 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 (цистатин-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, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- АД – артериальное давление
- АлАТ – аланинаминотрансфераза
- АсАТ – аспартатаминотрансфераза
- АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время
- ВВЛ – вспомогательная вентиляция легких
- ВЕ – избыток/дефицит оснований
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВЭБ – водно-электролитный баланс
- ГД – гемодиализ
- ГДФ – гемодиафильтрация
- ГФ – гемофильтрация
- ЗПТ – заместительная почечная терапия
- ИВЛ – искусственная вентиляция легких
- ИЛ – интерлейкин
- ИО – индекс оксигенации
- КОС – кислотно-основное состояние
- КТ – компьютерная томография
- КФК – креатинфосфокиназа
- ЛДГ – лактатдегидрогеназа
- МНО – международное нормализованное отношение
- МПАП – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением
- НГ – наружная гистерография
- ОДН – острая дыхательная недостаточность
- ОПП – острое повреждение почек
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОССН – острая сердечно-сосудистая недостаточность
- ОЦК – объем циркулирующей крови
- ОЦП – объем циркулирующей плазмы
- П/Я – палочко-ядерный сдвиг (морфология лейкоцитов)
- ПГДФ – постоянная гемодиафильтрация

ПЗПТ – продленная заместительная почечная терапия
ПОН – полиорганная недостаточность
СГ – селективная гемоперфузия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
СПО – селективный плазмообмен
СРБ – С-реактивный белок
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХБП – хроническая болезнь почек
ЦВД – центральное венозное давление
ЦНС – центральная нервная система
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭИ – эндогенная интоксикация
ЭКД – экстракорпоральная детоксикация
ACC – American College of Cardiology (Американский колледж кардиологии)
AHA – American Heart Association (Американская кардиологическая ассоциация)
BE – Base Excess (избыток/дефицит буферных оснований)
DAMP – молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением
FiO₂ – фракция вдыхаемого кислорода
МСНС – среднее содержание гемоглобина в эритроците
МСV – средний объем эритроцита
NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute (Национальный институт сердца, легких и крови)
RDW – распределение эритроцитов по величине.
SvO₂ – насыщенность кислородом венозной крови
SaO₂ – насыщенность кислородом артериальной крови
VIS – Vasoactive Inotrope Score (индекс потребности инотропных и вазопрессорных препаратов)
KIM-1 – молекула повреждения почек 1
PaO₂ – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови
PaCO₂ – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аснер, Т. В. Рабдомиолиз: современное состояние проблемы / Т. В. Аснер, А. Н. Калягин, И. А. Зимина // Современные проблемы ревматологии. – Иркутск, 2012. – Вып. 4. – С. 101–106.
2. Бельских, А. Н. Сравнение эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении постнагрузочного рабдомиолиза, осложненного острым почечным повреждением / А. Н. Бельских [и др.] // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 6. – С. 49–54.
3. Богович, П. В. Острая почечная недостаточность при синдроме позиционного сдавления / П. В. Богович // Тез. докл. IV съезда анестезиологов и реаниматологов Республики Беларусь. – Гродно, 2000. – С. 6–7.
4. Виллевальде, С. В. Неосложненный рабдомиолиз у молодого мужчины с острой алкогольной интоксикацией и судорожным синдромом / С. В. Виллевальде, Т. Ш. Мирилашвили // Внутренняя медицина в клинических наблюдениях. – 2020. – С. 667–671.
5. Гараев, А. Т. Кроссфит и рабдомиолиз / А. Т. Гараев, М. А. Сахипов, Н. С. Суслов // Высокие технологии, наука и образование: актуальные вопросы, достижения и инновации. – 2021. – С. 253–255.
6. Гордеев, А. В. Рабдомиолиз и острая почечная недостаточность / А. В. Гордеев, И. В. Розанова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2001. – № 4. – С. 64–67.
7. Донской Д. Н. Рабдомиолиз как причина острого повреждения почек в детском возрасте / Д. Н. Донской // Инновационная наука. – 2021. – № 7. – С. 148–149.
8. Еланский Н. Н. О травматическом токсикозе при массивных закрытых повреждениях мягких тканей / Н. Н. Еланский // Хирургия. – 1950. – № 1. – С. 3.–7.
9. Емельянцева, А. А. Клинический случай острого постнагрузочного рабдомиолиза верхних конечностей / А. А. Емельянцева [и др.] // Радиология – практика. – 2019. – № 6. – С. 103–114.

10. Есназарова, Г. С. [и др.] Клинический случай рабдомиолиза / Г. С. Есназарова [и др.] // Нефрология. – 2012. – № 5-6. – С. 41–44.

11. Жарский, С. Л. Поражение почек при рабдомиолизе, вызванном физической нагрузкой у людей молодого возраста / С. Л. Жарский, О. Н. Слободянюк, С. Н. Слободянюк // Клиническая нефрология. – 2012. – № 5-6. – С. 41–44.

12. Жарский, С. Л. Рабдомиолиз, связанный с физической нагрузкой у лиц молодого возраста / С. Л. Жарский, О. Н. Слободянюк, С. Н. Слободянюк // Клиническая медицина. 2013. – № 3. – С. 62–65.

13. Завертайло, Л. Л. Случай успешного лечения синдрома позиционного сдавления, осложнившегося паренхиматозной ОПН сочетанным применением эфферентных методик НПЗП и плазмафереза (клиническое наблюдение) / Л. Л. Завертайло, О. А. Мальков // Интенсивная терапия. – 2005. – № 1 – С. 3–9.

14. Заморский, И. И. Рабдомиолиз – индуцированное острое повреждение почек и ренопротекция мелатонином / И. И. Заморский, Т. С. Щудрова, Е. А. Дудка. – DOI 10.1134/S0006302919050223 // Биофизика. – 2019. – Т. 64, № 5. – С. 994–998.

15. Заугольников, В. С. Комплексная оценка состояния скелетных мышц у больных общим перитонитом / В. С. Заугольников, Н. Н. Теплова // Вятский медицинский вестник. – 2003. – № 4. – С. 28–32.

16. Заугольников, В. С. Рабдомиолиз и синдром позиционной ишемии / В. С. Заугольников // Вятский медицинский вестник. – 2007. – № 2-3. – С. 71–73.

17. Зудерман, Н. Е. Опыт применения селективного плазмообмена у больных первично выявленной секретирующей множественной миеломой / Н. Е. Зудерман, Н. Д. Ушакова, И. Б. Лысенко [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А. И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 98–103.

18. Кецко, Ю. Л. Синдром позиционного сдавления. Необычная клиническая форма, обычные трудности диагностики, размышления о методах детоксикации (клиническое наблюдение) / Ю. Л. Кецко [и др.] // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2013. – № 5-6. – С. 57–66.

19. Кобеляцкий, Ю. Ю. Рабдомиолиз при минно-взрывной травме: современные принципы и собственный опыт интенсивной терапии / Ю. Ю. Кобеляцкий, А. В. Царев, И. А. Йовенко // Медицина неотложных состояний. – 2017. – № 2 (81). – С. 128–134.

20. Конева О. А. Случай успешного раннего применения плазмафереза при рабдомиолизе / О. А. Конева, М. Ю. Руденко, Э. С. Ганич // Нефрология и диализ. – 2001. – Т. 3, № 2. – С. 197.

21. Кузнецов, О. А. Причины развития острого повреждения почек при острых отравлениях / О. А. Кузнецов, В. В. Шилов // Скорая медицинская помощь. – 2021. – С. 43–43.

22. Кутепов, Д. Е. Применение гемодиализа и Cytosorb у больных сепсис-ассоциированным рабдомиолизом / Д. Е. Кутепов [и др.] // Нестераемые скрижали: сепсис et cetera. – 2020. – С. 114–116.

23. Кутепов, Д. Е. Эффективность системы cytosorb у больных рабдомиолизом различной этиологии. Пилотное исследование / Д. Е. Кутепов [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 2. – С. 29–35.

24. Кутепов, Д. Е. Рабдомиолиз: этиопатогенез, клиника, диагностика : учебное пособие/ Д. Е. Кутепов, А. А. Федорова, И. Н. Пасечник, А. В. Зубарев. – М. : ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ», 2020.

25. Лебединский, К. М. Злокачественная гипертермия: фармакогенетически обусловленный острый массивный рабдомиолиз / К. М. Лебединский, А. А. Триацкий, С. В. Оболенский // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 4. – С. 66–70.

26. Лянгузов, А. В. Рабдомиолиз у больных с гемобластомами в процессе интенсивной химиотерапии / А. В. Лянгузов, Л. В. Колотилова, Т. П. Загоскина // Общая реаниматология. – 2009. – № 4. – С. 60–65.

27. Новикова, Р. И. Детоксикация при критическом состоянии, обусловленном рабдомиолизом / Р. И. Новикова, В. П. Шано, В. И. Черный // Вестн. хирургии им. И. И. Грекова. – 1989. – Т. 143, № 10. – С. 107–111.

28. Ольхова, Е. Б. Ультразвуковая диагностика рабдомиолиза у ребенка (клиническое наблюдение) / Е. Б. Ольхова [и др.] // Радиология-практика. – 2017. – № 6. – С. 72–80.

29. Омарова, Х. С. Клинический случай рабдомиолиза / Х. С. Омарова, Ш. К. Рустемова // Тенденции развития науки и образования. – 2019. – № 54-1. – С. 97–99.

30. Панычик, М. М. Рабдомиолиз у больных с термическими ожогами : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.27 / Панычик Михаил Михайлович. – Пермь, 2004. – 117 с.

31. Пасько, В. Г. Комплексная терапия сепсиса, осложненного развитием массивного рабдомиолиза / В. Г. Пасько [и др.] // Лечение и профилактика. – 2019. – Т. 9, № 2. – С. 63–68.

32. Полтанова К. С. Нетравматический рабдомиолиз (клиническое наблюдение) / К. С. Полтанова // Бюллетень медицинских Интернет-конференций (ISSN 2224-6150). – 2020. – Т. 10, № 8.

33. Пытель, А. Я. Синдром травматического сжатия конечностей. Его лечение и профилактика / А. Я. Пытель // Хирургия. – 1951. – № 10. – С. 3–10.

34. Слободянюк, С. Н. Рабдомиолиз вследствие физической нагрузки у мужчин молодого возраста в организованном коллективе : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.05 / Слободянюк Сергей Николаевич. – Хабаровск, 2013. – 24 с.

35. Сумароков, А. Б. Рабдомиолиз – редкое осложнение при лечении статинами. Клиническое наблюдение и обзор литературы. / А. Б. Сумароков, У. В. Чубыкина, М. В. Ежов. – DOI 10.17116/Cardiobulletin20221701184 // Кардиологический вестник. – 2022. – № 1 (17). – С. 84–92.

36. Теплова, Н. Н. Рабдомиолиз в клинической практике / Н. Н. Теплова // Вятский медицинский вестник. Клиническая медицина. – 2016. – Т. 52, № 4. – С. 37–45.

37. Томилина, Н. А. Covid-19: связь с патологией почек. Обзор литературы / Н. А. Томилина [и др.] // Нефрология и диализ. – 2021. – Т. 23, № 2. – С. 147–159.

38. Триацкий, А. А. Острый рабдомиолиз: актуальная проблема анестезиологии и реаниматологии / А. А. Триацкий, К. М. Лебединский,

В. А. Мазурок. – URL: [http://www. lebedinski. com/Works/Work190.htm](http://www.lebedinski.com/Works/Work190.htm) (дата обращения: 08.02. 2012). – Текст : электронный.

39. Тюрин, А. Ю. Редкий случай рабдомиолиза с острой почечной недостаточностью после введения дитилина / А. Ю. Тюрин [и др.] // Вестник Челябинской областной клинической больницы. – 2015. – № 2. – С. 56–59.

40. Федорова. А. А. Рабдомиолиз: что нового в диагностике и лечении? / А. А. Федорова, Д. Е. Кутепов, А. В. Зубарев [и др.] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 102–109.

41. Халидуллина, О. Ю. [и др.] Случай острого рабдомиолиза в практике врача педиатра / О. Ю. Халидуллина [и др.] // Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2018. – С. 235–237.

42. Хорошилов С. Е., Никулин А. В. Детоксикация при критических состояниях: понимание научной проблемы в XXI веке (обзор) / С. Е. Хорошилов. Е., А. В. Никулин // Общая реаниматология. – 2017. – Т. 13. – № 5. – С. 85–108.

43. Хорошилов С. Е. Патогенез, диагностика и эфферентное лечение рабдомиолиза, осложненного острой почечной недостаточностью / С. Е. Хорошилов, А. В. Никулин // Тверской медицинский журнал. – 2017. – № 5. – С. 10–15.

44. Цыганкова, О. В. Статин-ассоциированный рабдомиолиз у женщины 60 лет с декомпенсированным сахарным диабетом 2 типа / О. В. Цыганкова, Н. Е. Евдокимова, С. С Байрамова, А. В. Сусеков – DOI 10.15829/1560-4071-2021-4471 // Российский кардиологический журнал. – 2021. – № 11 (26). – С. 4471.

45. Юровский, А. Ю. Рабдомиолиз и острая дыхательная недостаточность на фоне выраженной гипокалиемии у больной острым лейкозом, леченным химиоантибактериальной терапией / А. Ю. Юровский [и др.] // Внутренняя медицина в клинических наблюдениях. – 2020. – С. 570–574.

46. Яковлев, А. А. Рабдомиолиз развившийся у ВИЧ-инфицированного пациента на фоне длительной эфферентной антиретровирусной терапии / А. А. Яковлев, В. Б. Мусатов, С. С. Кострицкая // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2014. – № 11. – С. 209–213.

47. Agrawal, S. Hypokalemia causing rhabdomyolysis resulting in life-threatening hyperkalemia / S. Agrawal, V. Agrawal, A. Taneja // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21, № 2. – P. 289–291.

48. Ahmad, S. Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury / S. Ahmad, M. Anees, I. Elahi, F. E. Mateen // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* – 2021. – Vol. 31, № 2. – P. 235–237.

49. Ahmed, M. Rhabdomyolysis After Total Abdominal Hysterectomy Requiring Urgent Hemodialysis Due to Hyperkalemia / M. Ahmed, J. Frederickson, K. Khan, K. Bashir // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 4. – P. 14757.

50. Ahn S.C. Neuromuscular complications of statins / S. C. Ahn // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* – 2008. – Vol. 19, № 1. – P. 47–59.

51. Akil, A. Combined Use of CytoSorb and ECMO in Patients with Severe Pneumogenic Sepsis / A. Akil, S. Ziegeler, J. Reichelt [et al.] – DOI 10.1055/s-0040-1708479. – PMID: 32252114 // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2021 Apr. – № 3 (69). – P. 246–251.

52. Albert, C. High cut-off and high-flux membrane haemodialysis in a patient with rhabdomyolysis-associated acute kidney injury / C. Albert, M. Haase, R. Bellomo, P. R. Mertens. – PMID: 22697626 // *Crit. Care. Resusc.* – 2012 Jun. – № 2 (14). – P. 159–162.

53. Al-Ismaili, Z. Rhabdomyolysis: pathogenesis of renal injury and management / Z. Al-Ismaili, M. Piccioni, M. Zappitelli // *Pediatr. Nephrol.* – 2011. – Vol. 26, № 10. – P. 1781–1788.

54. Alpers, J. P. Natural history of exertional rhabdomyolysis: a population-based analysis / J. P. Alpers, L. K. Jones // *Muscle Nerve.* – 2010. – Vol. 42. – P. 487–491.

55. Ankawi, G. What Have We Learned about the Use of Cytosorb Adsorption Columns? / G. Ankawi, Y. Xie, B. Yang [et al.] // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 48, № 3. – P. 196–202.

56. Baeza-Trinidad, R. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis / R. Baeza-Trinidad, A. Brea-Hernando, S. Morera-Rodriguez [et al.] // *Intern. Med. J.* – 2015. – Vol. 45, № 11. – P. 1173–1178.

57. Bagley, W. H. Rhabdomyolysis / W. H. Bagley, H. Yang, K. H. Shah // Intern. Emerg. Med. – 2017. – Vol. 2, № 3. – P. 210–218.
58. Beetham, R. Biochemical investigation of suspected rhabdomyolysis / R. Beetham // Ann. Clin. Biochem. – 2000. – Vol. 37, № 5. – P. 581–587.
59. Bergeron M. F. Youth football: heat stress and injury risk / M. F. Bergeron, D. B. McKeag, D. J. Casa [et al.] // Med. Sci. Sports Exerc. – 2005. – Vol. 37. № 8. – P. 1421–1430.
60. Better, O. S. Early management of shock and prophylaxis of acute renal failure in traumatic rhabdomyolysis / O. S. Better, J. H. Stein // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 322, № 12. – P. 825–829.
61. Bonavia, A. Clinical Utility of Extracorporeal Cytokine Hemoabsorption Therapy: A Literature Review / A. Bonavia, A. Groff, K. Karamchandani, K. Singbartl // Blood Purif. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 337–349.
62. Bosch, X. Rhabdomyolysis and acute kidney injury / X. Bosch, E. Poch, J. M. Grau // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 361, № 1. – P. 62–72.
63. Brown, C. V. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? / C. V. Brown, P. Rhee, L. Chan [et al.] // J. Trauma. – 2004. – Vol. 56, № 6. – P. 1191–1196.
64. Buitendag, J. J. P. Venous bicarbonate and creatine kinase as diagnostic and prognostic tools in the setting of acute traumatic rhabdomyolysis / J. J. P. Buitendag, M. Q. Patel, S. Variawa [et al.] // S. Afr. Med J. – 2021. – Vol. 111, № 4. – P. 333–337.
65. Cabral, B. M. I. Rhabdomyolysis / B. M. I. Cabral, S. N. Edding, J. P. Portocarrero, E. V. Lerma // Dis. Mon. – 2020. – Vol. 66, № 8. – P. 101015.
66. Cervellin, G. Rhabdomyolysis: historical background, clinical, diagnostic and therapeutic features / G. Cervellin, I. Comelli, G. Lippi // Clin. Chem. Lab. Med. – 2010. – Vol. 48, № 6. – P. 749–756.
67. Chakravartty S. Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review / S. Chakravartty, D. R. Sarma, A. G. Patel // Obes. Surg. – 2013. – Vol. 23, № 8. – P. 1333–1340.

68. Chatzizisis, Y. S. The syndrome of rhabdomyolysis: complications and treatment / Y. S. Chatzizisis, G. Misirli, A. I. Hatzitolios, G. D. Giannoglou // *Eur. J. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 19, № 8. – P. 568–574.
69. Chavez, L. O. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice / L. O. Chavez, M. Leon, S. Einav, J. Varon // *Crit. Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 135.
70. Chen, C. Y. Clinical spectrum of rhabdomyolysis presented to pediatric emergency department / C. Y. Chen, Y. R. Lin, L. L. Zhao [et al.] // *BMC Pediatr.* – 2013. – № 3. – P. 134.
71. Chen, Y. J. Rhabdomyolysis after successful resuscitation of a patient with near-fatal asthma / Y. J. Chen, S. H. Chang, A. Yuan [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 6. – P. 3–4.
72. Chung, J. J. Retrospective Comparison of Renal Ultrasonographic and Clinical Findings in Patients with Rhabdomyolysis / J. J. Chung, E. S. Cho, J. M. Choi, J. S. Yu // *J. Med. Ultrasound.* – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 151–155.
73. Coco, T. J. Drug-induced rhabdomyolysis / T. J. Coco, A. E. Klasner // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2004. – Vol. 16, № 2. – P. 206–210.
74. Cote, D. R. A "crush" course on rhabdomyolysis: risk stratification and clinical management update for the perioperative clinician / D. R. Cote, E. Fuentes, A. H. Elsayes [et al.] // *J. Anesth.* – 2020. – Vol. 34, № 4. – P. 585–598.
75. Crum-Cianflone, N. F. Bacterial, fungal, parasitic, and viral myositis / N. F. Crum-Cianflone // *Clin. Microbiol. Rev.* – 2008. – Vol. 21. – P. 473–494.
76. Dawley, C. Myalgias and Myopathies: Rhabdomyolysis / C. Dawley // *FP Essent.* – 2016. – Vol. 440. – P. 28–36.
77. de Meijer, A. R. Serum creatine kinase as predictor of clinical course in rhabdomyolysis: a 5-year intensive care survey / A. R. de Meijer, B. G. Fikkers, M. H. de Keijzer [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2003. – Vol. 29. – P. 1121–1125.
78. Debelmas, A. Case 251: Nontraumatic Drug-associated Rhabdomyolysis of Head and Neck Muscles / A. Debelmas, D. Benchetrit, D. Galanaud, R. H. Khonsari // *Radiology.* – 2018. – Vol. 286, № 3. – P. 1088–1092.

79. Dilken, O. Successful Reduction of Creatine Kinase and Myoglobin Levels in Severe Rhabdomyolysis Using Extracorporeal Blood Purification (CytoSorb®) / O. Dilken, C. Ince, B. van der Hoven [et al.] // *Blood Purif.* – 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 743–747.

80. Donati, G. The Use of Supra-Hemodiafiltration in Traumatic Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: A Case Report / G. Donati, M. Cappuccilli, F. Di Filippo [et al.] // *Case Rep. Nephrol. Dial.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 26–35.

81. Dunphy L. Rhabdomyolysis-induced compartment syndrome secondary to atorvastatin and strenuous exercise / L. Dunphy, R. Morhij, S. Tucker // *BMJ Case Rep.* – 2017. – P. 218942.

82. Elsayed, E. F. Rhabdomyolysis: a review, with emphasis on the pediatric population / E. F. Elsayed, R. F. Reilly // *Pediatr. Nephrol.* – 2010. – Vol. 25, № 1. – P. 7–18.

83. Esposito, P. Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury / P. Esposito, L. Estienne, N. Serpieri [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2018. – Vol. 71, № 6. – P. 12–14.

84. Fadila, M. F. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature / M. F. Fadila, K. J. N. Wool // *Am. J. Med. Sci.* – 2015. – № 7. – P. 122–124.

85. Fernandes, P. M. How to do it: investigate exertional rhabdomyolysis (or not) / P. M. Fernandes, R. J. Davenport // *Pract. Neurol.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 43–48.

86. Frydrychowicz, C. Colchicine triggered severe rhabdomyolysis after long-term low-dose simvastatin therapy: a case report / C. Frydrychowicz, B. Pasięka, M. Pierer [et al.] // *J. Med. Case Rep.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 8.

87. Gabow, P. A. The spectrum of rhabdomyolysis / P. A. Gabow, W. D. Kaehny, S. P. Kelleher // *Medicine (Baltimore).* – 2012. – Vol. 61, № 3. – P. 141–152.

88. Giannoglou, G. D. The syndrome of rhabdomyolysis: pathophysiology and diagnosis / G. D. Giannoglou, Y. S. Chatzizisis, G. Misirli [et al.] // *Eur. J. Intern. Med.* – 2007. – Vol. 19, № 2. – P. 90–100.

89. Godinho R. Severe rhabdomyolysis-induced acute kidney injury following concomitant use of Genvoya® (EVG/COBI/FTC/TAF) and simvastatin; a case report /

R. Godinho, S. Bugnon, T. Gracin, J. Tataw // *BMC Nephrol.* – 2019. – Vol. 20, № 1. – P. 69.

90. Gordon, W. T. Acute Extremity Compartment Syndrome and the Role of Fasciotomy in Extremity War Wounds / W. T. Gordon, M. Talbot, J. C. Shero [et al.] // *Mil. Med.* – 2018. – Vol. 183, № 2. – P. 108–111.

91. Graham D. J. Incidence of hospitalized rhabdomyolysis in patients treated with lipid-lowering drugs / D. J. Graham, J. A. Staffa, D. Shatin [et al.] // *JAMA.* – 2004. – Vol. 21 (292). – P. 2585–2590.

92. Gray, R. M. Anesthesia-induced rhabdomyolysis or malignant hyperthermia: is defining the crisis important? / R. M. Gray // *Paediatr. Anaesth.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 490–493.

93. Gubensek, J. Extracorporeal myoglobin removal in severe rhabdomyolysis with high cut-off membranes-intermittent dialysis achieves much greater clearances than continuous methods / J. Gubensek, V., Persic A. Jerman, V. Premru // *Crit. Care.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 97.

94. Guzman, N. Myoglobin removal using high-volume high-flux hemofiltration in patients with oliguric acute kidney injury / N. Guzman, A. S. Podoll, C. S. Bell, K. W. Finkel // *Blood Purif.* – 2013. – Vol. 36, № 2. – P. 107–111.

95. Harrois, A. Prevalence and risk factors for acute kidney injury among trauma patients: a multicenter cohort study / A. Harrois, B. Soyer, T. Gauss [et al.] // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 344.

96. Heyne, N. High cut-off renal replacement therapy for removal of myoglobin in severe rhabdomyolysis and acute kidney injury: a case series / N. Heyne, M. Guthoff, J. Krieger [et al.] // *Nephron. Clin. Pract.* – 2012. – Vol. 121, № 3-4. – P. 159–164.

97. Hollander, A. S. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males / A. S. Hollander, R. C. Olney, P. R. Blackett, B. A. Marshall // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 1. – P. 1447–1452.

98. Holoshitz, N. Relative safety of gemfibrozil and fenofibrate in the absence of concomitant cerivastatin use / N. Holoshitz, A. A. Alsheikh-Ali, R. H. Karas // *Am. J. Cardiol.* – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 95–97.

99. Holt, S. Pathogenesis of renal failure in rhabdomyolysis: the role of myoglobin / S. Holt, K. Moore // *Exp. Nephrol.* – 2000. – Vol. 8, № 2. – P. 72–76.

100. Huerta-Alardín, A. L. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis – an overview for clinicians / A. L. Huerta-Alardín, J. Varon, P. E. Marik // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 158–169.

101. Hung, C. F. Hypothermia and rhabdomyolysis following olanzapine injection in an adolescent with schizophreniform disorder / C. F. Hung, T. Y. Huang, P. Y. Lin // *Gen. Hosp. Psychiatry.* – 2009. – Vol. 31, № 4. – P. 376–378.

102. Iraj, N. Prophylactic fluid therapy in crushed victims of Bam earthquake / N. Iraj, S. Saeed, H. Mostafa [et al.] // *Am J. Emerg. Med.* – 2011. – Vol. 29, № 7. – P. 738–742.

103. Iwere, R. B. Myopathy in older people receiving statin therapy: a systematic review and meta-analysis / R. B. Iwere, J. Hewitt // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 80, № 3. – P. 363–371.

104. Janković, S. R. Causes of rhabdomyolysis in acute poisonings / S. R. Janković, J. J. Stosić, S. Vucinić [et al.] // *Vojnosanit. Pregl.* – 2013. – Vol. 70, № 11. – P. 1039–1045.

105. Jin, M. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19 / M. Jin, Q. Tong. – DOI 10.3201/eid2607.200445 // *Emerg. Infect. Dis.* – 2020. – № 7 (26). – P. 1618–1620.

106. Jin, M. Rag2^{-/-} accelerates lipofuscin accumulation in the brain: Implications for human stem cell brain transplantation studies / M. Jin, M. M. Alam, A. Y. Liu, P. Jiang. – DOI 10.1016/j.stemcr.2022.11.023 // *Stem. Cell Reports.* – 2023. – № 1 (18). – P. 413–415.

107. Joy, T. R. Narrative review: statin-related myopathy / T. R. Joy, R. A. Hegele // *Ann. Intern. Med.* – 2009. – Vol. 150, № 12. – P. 858–868.

108. Kamijo, Y. A multicenter retrospective survey of poisoning after consumption of products containing novel psychoactive substances from 2013 to 2014 in Japan / Y. Kamijo, M. Takai, Y. Fujita, T. Sakamoto // *Am. J. Drug. Alcohol. Abuse.* – 2016. – Vol. 42, № 5. – P. 513–519.

109. Kasaoka, S. Peak value of blood myoglobin predicts acute renal failure induced by rhabdomyolysis / S. Kasaoka, M. Todani, T. Kaneko [et al.] // *J. Crit. Care.* – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 601–604.

110. Kaur, H. Malignant Hyperthermia / H. Kaur, N. Katyal, A. Yelam [et al.] // *Mo. Med.* – 2019. – Vol. 116, № 2. – P. 154–159.

111. Kellum, J. A. Hemoadsorption removes tumor necrosis factor, interleukin-6, and interleukin-10, reduces nuclear factor-kappa B DNA binding, and improves short-term survival in lethal endotoxemia / J. A. Kellum, M. Song, R. Venkataraman // *Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 32, № 3. – P. 801–805.

112. Khan, F. Y. Rhabdomyolysis: a review of the literature / F. Y. Khan // *Neth. J. Med.* – 2009. – Vol. 67, № 9. – P. 272–283.

113. Kogelmann, K. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series / K. Kogelmann, D. Jarczak, M., Scheller M. Drüner. – DOI 10.1186/s13054-017-1662-9. – PMID: 28343448. – PMCID: PMC5366999 // *Crit Care.* – 2017 Mar 27. – № 1 (21). – P. 74.

114. Koubar S. H. Rhabdomyolysis in an HIV cohort: epidemiology, causes and outcomes / S. H. Koubar, M. M. Estrella, R. Warriar [et al.] // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18. – P. 242.

115. Kwiatkowska, M. Rhabdomyolysis – induced acute kidney injury – an underestimated problem / M. Kwiatkowska, I. Chomicka, J. Malyszko // *Wiad. Lek.* – 2020. – Vol. 73, № 11. – P. 2543–2548.

116. Lang, C. N. Use of the CytoSorb adsorption device in MDMA intoxication: a first-in-man application and in vitro study / C. N. Lang, M. J. Sommer, M. A. Neukamm [et al.] // *Intensive Care Med. Exp.* – 2020. – Vol. 8, № 1. – P. 21.

117. Lappalainen, H. Elimination kinetics of myoglobin and creatine kinase in rhabdomyolysis: implications for follow-up / H. Lappalainen, E. Tiula, L. Uotila, M. Mänttari // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2212–2215.

118. Li, L. Rhabdomyolysis with acute anuria renal failure caused by surgical injection-induced tetanus in an adult / L. Li, Z. Liu // *Clin. Med. (Lond.)*. – 2021. – Vol. 21, № 1. – P 103–105.

119. Li, M. Efficacy of cytokine removal by plasmadiafiltration using a selective plasma separator: in vitro sepsis model / M. Li, J. Xue, J. Liu [et al.] // *Ther. Apher. Dial.* – 2010. – Vol. 15, № 1. – P. 98–104.

120. Lin, A. C. Rhabdomyolysis in 119 students after repetitive exercise / A. C. Lin, C. M. Lin, T. L. Wang, J. G. Leu // *Br. J. Sports Med.* – 2005. – Vol. 39, № 1. – P. 3.

121. Linden, K. Evaluation of the Cytosorb™ Hemoadsorptive Column in a Pig Model of Severe Smoke and Burn Injury / K. Linden, V. Scaravilli, S. F. Kreyer [et al.] // *Shock*. – 2015. – Vol. 44, № 5. – P. 487–495.

122. Luck, R. P. Rhabdomyolysis: a review of clinical presentation, etiology, diagnosis, and management / R. P. Luck, S. Verbin // *Pediatr. Emerg. Care*. – 2008. – Vol. 24, № 4. – P. 262–281.

123. Malinoski, D. J. Crush injury and rhabdomyolysis / D. J. Malinoski, M. S. Slater, R. J. Mullins // *Crit. Care Clin.* – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 171–192.

124. Mannix, R. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure / R. Mannix, M. L. Tan, R. Wright, M. Baskin // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 118, № 5. – P. 2119–2125.

125. Masakane, I. Current approaches to middle molecule removal: room for innovation / I. Masakane, K. Sakurai // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2018. – Vol. 33, № 3. – P. 12–21.

126. Meegada, S. Coronavirus Disease 2019 – Induced Rhabdomyolysis / S. Meegada, V. Muppidi, D. C. Wilkinson [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 10123.

127. Mehta, R. Acute rhabdomyolysis complicating status asthmaticus in children: case series and review / R. Mehta, L. E. Fisher, J. E. Segeleon [et al.] // *Pediatr. Emerg. Care.* – 2006. – Vol. 22, № 8. – P. 587–591.

128. Melli, G. Rhabdomyolysis: an evaluation of 475 hospitalized patients / G. Melli, V. Chaudhry, D. R. Cornblath // *Medicine (Baltimore).* – 2005. – Vol. 84, № 6. – P. 377–385.

129. Meyer, M. Exertional and CrossFit-Induced Rhabdomyolysis / M. Meyer, S. Sundaram, I. Schafhalter-Zoppoth // *Clin. J. Sport Med.* – 2018. – Vol. 28, № 6. – P. 92–94.

130. Michelsen, J. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury – A DASAIM/DSIT clinical practice guideline / J. Michelsen, J. Cordtz, L. Liboriussen [et al.] // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2019. – Vol. 63. – P. 576–586.

131. Mikkelsen, T. S. Prognostic value, kinetics and effect of CVVHDF on serum of the myoglobin and creatine kinase in critically ill patients with rhabdomyolysis / T. S. Mikkelsen, P. Toft // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2005. – Vol. 49, № 6. – P. 859–864.

132. Minnema, B. J. A case of occult compartment syndrome and nonresolving rhabdomyolysis / B. J. Minnema, P. C. Neligan, N. A. Quraishi [et al.] // *J. Gen. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 23, № 6. – P. 871–874.

133. Morris. C. The use of high-flux albumin haemofiltration (HFAF) with Evaclio EC-2C in the management of liver failure as a bridge to transplantation / C. Morris, D. Rogerson // *J. Intens. Care Soc.* – 2011. – Vol. 12, № 3. – P. 228–233.

134. Mukherjee, A. Rhabdomyolysis in a patient with coronavirus disease 2019 / A. Mukherjee, R. Ghosh, G. Aftab // *Cureus.* – 2020. – Vol. 12, № 7. – P. 8956.

135. Naka, T. Myoglobin clearance by super high-flux hemofiltration in a case of severe rhabdomyolysis: a case report / T. Naka, D. Jones, I. Baldwin [et al.] // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9, № 2. – P. 90–95.

136. Nance, J. R. Diagnostic Evaluation of Rhabdomyolysis / J. R. Nance, A. L. Mammen // *Muscle Nerve.* – 2015. – Vol. 51, № 6. – P. 793–810.

137. Nance, J. R. Ischemic spinal cord infarction in children without vertebral fracture / J. R. Nance, M. R. Golomb. – DOI 10.1016/j.pediatrneurol.2007.01.006 // *Pediatr. Neurol.* – 2007. – № 4 (36). – P. 209–216.

138. Nauss, M. D. Viral myositis leading to rhabdomyolysis: a case report and literature review / M. D. Nauss, E. L. Schmidt, A. M. Pancioli // *Am. J. Emerg. Med.* – 2009. – Vol. 27, № 3. – P. 5–6.

139. Neilsen, J. S. Bicarbonate and mannitol treatment for traumatic rhabdomyolysis revisited / J. S. Neilsen, M. Sally, R. J. Mullins [et al.] // *Am. J. Surg.* – 2017. – Vol. 213. – P. 73–79.

140. Nelson, D. A. Sickle Cell Trait, Rhabdomyolysis, and Mortality among U.S. Army Soldiers / D. A. Nelson, P. A. Deuster, R. Carter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375, № 5. – P. 435–442.

141. O'Carroll, C. Rhabdomyolysis: a case-based critical reflection on its causes and diagnosis / C. O'Carroll, R. Fenwick // *Emerg. Nurse.* – 2020. – Vol. 28, № 3. – P. 24–28.

142. Ogawa, T. Our Approaches to Selective Plasma Exchange / T. Ogawa, H. Yoshino, Y. Sasaki // *Contrib. Nephrol.* – 2018. – Vol. 196. – P. 194–199.

143. Olson, S. A. Acute compartment syndrome in lower extremity musculoskeletal trauma / S. A. Olson, R. R. Glasgow // *J. Am. Acad. Orthop. Surg.* – 2005. – Vol. 13. – P. 436.

144. Omrani, H. Acute kidney injury following traumatic rhabdomyolysis in Kermanshah earthquake victims: A cross-sectional study / H. Omrani, I. Najafi, K. Bahrami [et al.] // *Am. J. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 40. – P. 127–132.

145. Oshima, Y. Characteristics of drug-associated rhabdomyolysis: analysis of 8,610 cases reported to the U.S. Food and Drug Administration / Y. Oshima // *Intern. Med.* – 2011. – Vol. 50, № 8. – P. 845–853.

146. Padiyar, S. Cytosorb for Management of Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis in a Child / S. Padiyar, A. Deokar, S. Birajdar [et al.] // *Indian Pediatr.* – 2019. – Vol. 56, № 11. – P. 974–976.

147. Pancheri, E. Benign acute viral myositis in African migrants: a clinical, serological, and pathological study / E. Pancheri, M. Lanzafame, A. Zamò [et al.] // *Muscle Nerve*. – 2019. – Vol. 60. – P. 586–590.

148. Panizo, N. Molecular Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches to Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury / N. Panizo, A. Rubio-Navarro, J. M. Amaro-Villalobos [et al.] // *Kidney Blood Press. Res.* – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 520–532.

149. Pasala, S. How to use... serum creatinine, cystatin C and GFR / S. Pasala, J. B. Carmody // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* – 2017. – Vol. 102, № 1. – P. 37–43.

150. Petejova, N. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review / N. Petejova, A. Martinek // *Crit. Care*. – 2014. – Vol. 18, № 3. – P. 224.

151. Pirounaki, M. Unusual onset of varicella zoster reactivation with meningoencephalitis, followed by rhabdomyolysis and renal failure in a young, immunocompetent patient / M. Pirounaki, G. Liatsos, I. Elefsiniotis [et al.] // *Scand. J. Infect. Dis.* – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 90–93.

152. Poli, E. C. Hemoadsorption with CytoSorb® / E. C. Poli, T. Rimmelé, A. G. Schneider // *Intensive Care Med.* – 2019. – Vol. 45, № 2. – P. 236–239.

153. Poorsarvi Tehrani, P. Early Detection of Rhabdomyolysis-Induced Acute Kidney Injury through Machine Learning Approaches / P. Poorsarvi Tehrani, H. Malek // *Arch. Acad. Emerg. Med.* – 2021. – Vol. 9, № 1. – P. 29.

154. Premru, V. Some kinetic considerations in high cut-off hemodiafiltration for acute myoglobinuric renal failure / V. Premru, J. Kovač, J. Buturović-Ponikvar, R. Ponikvar // *Ther. Apher. Dial.* – 2013. – Vol. 17, № 4. – P. 396–401.

155. Prendergast, B. D. Drug induced rhabdomyolysis: Mechanisms and management / B. D. Prendergast, T. F. George [et al.] // *Postgraduate Med. J.* – 2015. – Vol. 89. – P. 342–346.

156. Ramachandran, R. Statins, Muscle Disease and Mitochondria / R. Ramachandran, A. S. Wierzbicki // *J. Clin. Med.* – 2017. – Vol. 6, № 8. – P. 1047–1051.

157. Rawson, E. S. Perspectives on Exertional Rhabdomyolysis / E. S. Rawson, P. M. Clarkson, M. A. Tarnopolsky // *Sports Med.* – 2017. – Vol. 47 – P. 33–49.

158. Ronco, C. Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance / C. Ronco // *Crit. Care.* – 2005. – Vol. 9. – P. 141–142.

159. Safari, S. The value of serum creatine kinase in predicting the risk of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / S. Safari, M. Yousefifard, B. Hashemi [et al.] // *Clin. Exp. Nephrol.* – 2016. – Vol. 20, № 2. – P. 153–161.

160. Scalco, R. S. Exertional rhabdomyolysis: physiological response or manifestation of an underlying myopathy? / R. S. Scalco, M. Snoeck, R. Quinlivan [et al.] // *BMJ Open Sport Exerc. Med.* – 2016. – № 2. – P. 135–145.

161. Schädler, D. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoadsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial / D. Schädler, C. Pausch, D. Heise [et al.] – DOI 10.1371/journal.pone.0187015. – PMID: 29084247. – PMCID: PMC5662220 // *PLoS One.* – 2017 Oct 30. – № 10 (12). – P. e0187015.

162. Scharf, C. Blood purification with a cytokine adsorber for the elimination of myoglobin in critically ill patients with severe rhabdomyolysis / C. Scharf, U. Liebchen, M. Paal [et al.] // *Crit. Care.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 41.

163. Scheuerman, O. Mitochondrial trifunctional protein deficiency with recurrent rhabdomyolysis / O. Scheuerman, R. J. Wanders, H. R. Waterham [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2009. – Vol. 40, № 6. – P. 465–467.

164. Schrezenmeier, E. V. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance / E. V. Schrezenmeier, J. Barasch, K. Budde [et al.] // *Acta Physiol. (Oxf.)*. – 2017. – Vol. 219, № 3. – P. 554–572.

165. Sever, M. S. Management of crush-related injuries after disasters / M. S. Sever, R. Vanholder, N. Lameire // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 354, № 10. – P. 1052–1063.

166. Sitprija, V. Animal toxins and the kidney / V. Sitprija // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* – 2008. – Vol. 4, № 11. – P. 616–627.

167. Somagutta, M. R. Role of Bicarbonates and Mannitol in Rhabdomyolysis: A Comprehensive Review / M. R. Somagutta, S. Pagad, S. Sridharan [et al.] // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12, № 8. – P. 9742.

168. Song, S. H. Rhabdomyolysis caused by strenuous computer gaming / S. H. Song, D. W. Lee, S. B. Lee, I. S. Kwak // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2007. – Vol. 22, № 4. – P. 1263–1264.

169. Strachan, P. Recurrent rhabdomyolysis associated with polydipsia-induced hyponatremia – a case report and review of the literature / P. Strachan, D. Prisco, A. S. Multz // *Gen. Hosp. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 29, № 2. – P. 172–174.

170. Swaroop, R. Plasmapheresis in a patient with rhabdomyolysis: a case report / R. Swaroop, R. Zabaneh, N. Parimoo // *Cases J*. – 2009. – № 2. – P. 8138.

171. Szczepiorkowski, Z. M. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice--evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis / Z. M. Szczepiorkowski, J. L. Winters, N. Bandarenko [et al.] // *J. Clin. Apher.* – 2010. – Vol. 25, № 3. – P. 83–177.

172. Tan, E. X. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: A systematic review / E. X. Tan, M. X. Wang, J. Pang, G. H. Lee // *World J. Gastroenterol.* – 2020. – Vol. 26, № 2. – P. 219–245

173. Taniguchi, K. EVACURETM – Membrane Plasma Separator with Unique Permeability Properties / K. Taniguchi, T. Miyahara // *Med. Sci. Digest*. – 2002. – Vol. 28, № 6. – P. 29–33.

174. Taxbro, K. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection / K. Taxbro, H. Kahlow, H. Wulcan, A. Fornarve // *BMJ Case Rep*. – 2020. – Vol. 13, № 9. – P. 237616.

175. Torres, P. A. Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment / P. A. Torres, J. A. Helmestetter, A. M. Kaye, A. D. Kaye // *Ochsner J*. – 2014. – Vol. 15. – № 1. – P. 58–69.

176. Tsai W. H. High risk of rhabdomyolysis and acute kidney injury after traumatic limb compartment syndrome / W. Towner, W. A. Leyden, C. Chao [et al.] // *Ann. Plast. Surg*. – 2015. – Vol. 74, № 2. – P. 158–161.

177. Turhan, V. Leptospirosis presenting as severe rhabdomyolysis and pulmonary haemorrhage / V. Turhan, E. M. Atasoyu, Y. Kucukardali [et al.] // *J. Infect.* – 2006. – Vol. 52, № 1. – P. 1–2.

178. Vanholder, R. Kidney problems in disaster situations / R. Vanholder, M. Sükrü Sever, N. Lameire // *Nephrol. Ther.* – 2021. – Vol. 17. – P. 27–36.

179. Waldman, W. The characteristics and outcomes of toxin-induced massive rhabdomyolysis / W. Waldman, J. Sein Anand, P. Kabata // *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* – 2020. – Vol. 33, № 5. – P. 661–673.

180. Wang, L. Rhabdomyolysis following status epilepticus with hyperuricemia: A case report and literature review / L. Wang, S. Hong, H. Huang, M. Yang // *Medicine (Baltimore)*. – 2018. – Vol. 97. – P. 11281.

181. Ward, M. M. Factors predictive of acute renal failure in rhabdomyolysis / M. M. Ward // *Arch. Intern. Med.* – 2008. – Vol. 148, № 7. – P. 1553–1557.

182. Warren, J. D. Rhabdomyolysis: a review / J. D. Warren, P. C. Blumbergs, P. D. Thompson // *Muscle Nerve*. – 2002. – Vol. 25, № 3. – P. 332–347.

183. Weidhase, L. Middle molecule clearance with high cut-off dialyzer versus high-flux dialyzer using continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation: A prospective randomized controlled trial / L. Weidhase, E. Haussig, S. Haussig [et al.] // *PLoS One*. – 2019. – Vol. 14, № 4. – P. 0215823.

184. Weidhase, L. 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 / L. Weidhase, J. de Fallois, E. Haußig [et al.] // *Crit. Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 644.

185. Wołyniec, W. Changes in Water Soluble Uremic Toxins and Urinary Acute Kidney Injury Biomarkers After 10- and 100-km Runs / W. Wołyniec, K. Kasprowicz, J. Giebułtowiec [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2019. – Vol. 16 (21). – P. 4153.

186. Wool, K. J. Rhabdomyolysis secondary to influenza a infection: a case report and review of the literature / K. J. Wool. – DOI 10.4103/1947-2714.153926. – PMID:

25839005. – PMID: PMC4382767 // N. Am. J. Med. Sci. – 2015 Mar. – № 3 (7). – P. 122–124.

187. Yang, C. W. Epidemiology and the Impact of Acute Kidney Injury on Outcomes in Patients with Rhabdomyolysis / C. W. Yang, S. Li, Y. Dong [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 1950.

188. Yang, K. C. Treatment of fibrinogen-induced rhabdomyolysis with plasma exchange in ESRD / K. C. Yang, C. C. Fang, T. C. Su, Y. T. Lee // Am. J. Kidney Dis. – 2005. – Vol. 45, № 3. – P. 57–60.

189. Young, S. E. Urine dipstick testing to rule out rhabdomyolysis in patients with suspected heat injury / S. E. Young, M. A. Miller, M. Docherty // Am. J. Emerg. Med. – 2009. – Vol. 27, № 7. – P. 875–877.

190. Zhang, L. Myoglobin clearance by continuous venous-venous haemofiltration in rhabdomyolysis with acute kidney injury: a case series. Injury / L. Zhang, Y. Kang, P. Fu [et al.] // 2012. – Vol. 43, № 5. – P. 619–623.

191. Zimmerman, J. L. Rhabdomyolysis / J. L. Zimmerman, M. C. Shen // Chest. – 2013. – Vol. 144. – P. 1058–1065.

192. Zorova, L. D. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis / L. D. Zorova, I. B. Pevzner, A. A. Chupyrkina [et al.] // Chem. Biol. Interact. – 2016. – Vol. 256. – P. 64–70.

193. Zuccari, S. Changes in cytokines, haemodynamics and microcirculation in patients with sepsis/septic shock undergoing continuous renal replacement therapy and blood purification with CytoSorb / S. Zuccari, E. Damiani, R. Domizi [et al.] // Blood Purif. – 2020. – Vol. 49, № 1-2. – P. 107–113.

194. Zutt, R. Rhabdomyolysis: review of the literature / R. Zutt, A. J. van der Kooij, G. E. Linthorst [et al.] // Neuromuscul. Disord. – 2014. – Vol. 24, № 8. – P. 651–659.