

© С.В. Масолитин, Д.Н. Проценко, И.Н. Тюрин, О.А. Мамонтова, М.А. Магомедов, Т.Г. Ким, М.В. Захаров, А.В. Марухов, Н.В. Чубченко, 2022
УДК [616.74-001-06 :616.61-001-036.11]-08

doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-40-49

ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ ПОДХОДОВ К ПРИМЕНЕНИЮ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТОКСИЧЕСКОГО РАБДОМИОЛИЗА, ОСЛОЖНЕННОГО ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

*Сергей Викторович Масолитин¹, Денис Николаевич Проценко²,
Игорь Николаевич Тюрин³, Ольга Алексеевна Мамонтова⁴,
Марат Адессович Магомедов⁵, Тимур Геннадиевич Ким⁶,
Михаил Владимирович Захаров⁷, Артем Владимирович Марухов⁸,
Наталья Валерьевна Чубченко⁹✉*

^{1,5,6} Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова; Москва, Россия;

^{2,3} Городская клиническая больница № 40, Москва, Россия;

^{2,3,4} Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;

^{7, 8, 9} Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

¹ ser.kot.2010@mail.ru., <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

² drprotsenko@me.com, <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

³ radiology.rmapo@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5166-3280

⁴ afdpo@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4742-7274>

⁵ mma16@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

⁶ frack_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0159-2493>

⁷ zamivlad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

⁸ maruxov84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

⁹ nchubchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. 60 % случаев острых отравлений осложняются возникновением рабдомиолиза. Наиболее распространенным и опасным осложнением рабдомиолиза является острое повреждение почек (ОПП), которое увеличивает летальность до 10 %. Одним из наиболее перспективных направлений патогенетической терапии рабдомиолиза, осложненного ОПП, является экстракорпоральное удаление миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока. **ЦЕЛЬ:** улучшить результаты лечения пациентов с токсическим рабдомиолизом, осложненным острым повреждением почек, путем применения наиболее эффективной тактики заместительной почечной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ. В проспективное исследование включен 81 пациент с токсическим рабдомиолизом, осложненным ОПП. В 1-й группе проводили стандартную базовую интенсивную терапию; во 2-й группе – гемодиализацию на ранней стадии ОПП, в 3-й группе – раннее применение гемодиализации с селективной гемосорбцией. Проводили анализ лабораторных показателей рабдомиолиза, почечного повреждения, а также исходов лечения пациентов в группах. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Раннее применение заместительной почечной терапии (ЗПТ) позволило увеличить выраженность редукции концентраций миоглобина в крови и КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения с 26,3 до 73,4 % и с 76,1 до 96,8 % соответственно. Включение в состав интенсивной терапии ЗПТ с селективной гемосорбцией на ранней стадии ОПП позволило повысить данные показатели до 88,0 и до 99,0 % соответственно. Наиболее эффективной методикой является применение комбинации ЗПТ с селективной гемосорбцией, что позволяет увеличить темп восстановления функции почек и снизить продолжительность необходимого применения ЗПТ с 15 до 6 сут, а также к снижению госпитальной летальности с 14,3 до 6,9 %. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Раннее включение ЗПТ в состав интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, сопровождается более выраженным детоксикационным и нефропротективным эффектом. Наиболее эффективной методикой является применение ЗПТ в сочетании с селективной гемосорбцией.

Ключевые слова: острое отравление, рабдомиолиз, острое повреждение почек, гемодиализация, селективная гемосорбция

Для цитирования: Масолитин С.В., Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А., Магомедов М.А., Ким Т.Г., Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. Эффективность различных подходов к применению заместительной почечной терапии при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного острым повреждением почек. *Нефрология* 2022;26(4):40-49. doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-40-49

THE EFFECTIVENESS OF VARIOUS APPROACHES TO THE USE OF RENAL REPLACEMENT THERAPY IN THE TREATMENT OF TOXIC RHABDOMYOLYSIS COMPLICATED BY ACUTE KIDNEY INJURY

Sergey V. Masolitin¹, Denis N. Protsenko², Igor' N. Tyurin³, Ol'ga A. Mamontova⁴, Marat A. Magomedov⁵, Timur G. Kim⁶, Mikhail V. Zakharov⁷, Artem V. Marukhov⁸, Natal'ya V. Chubchenko⁹✉

^{1,5,6} City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia

^{2,3} City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russia

^{2,3,4} N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

^{7, 8, 9} Military Medical Academy named after S.M.Kirov Saint-Petersburg, Russia,

¹ ser.kot.2010@mail.ru., <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

² dprotsenko@me.com, <https://orcid.org/0000-0002-6809-6163>

³ radiology.rmapo@mail.ru, ORCID:0000-0002-5166-3280

⁴ afdpo@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4742-7274>

⁵ mma16@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1972-7336>

⁶ frack_@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0159-2493>

⁷ zamivlad@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6549-3991>

⁸ marukhov84@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-2673-8081>

⁹ nchubchenko@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3426-3576>

ABSTRACT

BACKGROUND. 60 % of cases of acute poisoning are complicated by the occurrence of rhabdomyolysis. The most common and dangerous complication of rhabdomyolysis is acute kidney injury (AKI), which increases mortality by up to 10%. One of the most promising directions of pathogenetic therapy of rhabdomyolysis complicated by AKI is extracorporeal removal of myoglobin and other factors of endogenous intoxication from the systemic bloodstream. **THE AIM:** to improve the results of treatment of patients with toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury by applying the most effective tactics of renal replacement therapy. **PATIENTS AND METHODS.** The prospective study included 81 patients with toxic rhabdomyolysis complicated by AKI. In the first group, standard basic intensive therapy was performed; in the second group, hemodiafiltration was performed at an early stage of AKI, in the third group, early application of hemodiafiltration with selective hemosorption was performed. The analysis of laboratory parameters of rhabdomyolysis, renal damage, as well as the outcomes of treatment of patients in groups was carried out. **RESULTS.** Early use of renal replacement therapy (RRT) increased the severity of reduction of myoglobin concentrations in blood and KIM-1 in urine during the first week of treatment from 26.3 % to 73.4 % and from 76.1 % to 96.8 %, respectively. The inclusion of RRT with selective hemosorption in the intensive therapy at an early stage of AKI allowed to increase these indicators to 88.0 % and 99.0 %, respectively. The most effective method is the use of a combination of RRT with selective hemosorption, which allows to increase the rate of recovery of kidney function and reduce the duration of the necessary use of RRT from 15 to 6 days, as well as to reduce hospital mortality from 14.3 % to 6.9 %.

Keywords: acute poisoning, rhabdomyolysis, acute kidney injury, hemodiafiltration, selective hemosorption

For citation: Masolitin S.V., Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A., Magomedov M.A., Kim T.G., Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. The effectiveness of various approaches to the use of renal replacement therapy in the treatment of toxic rhabdomyolysis complicated by acute kidney injury. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2022;26(4):40-49 (In Russ.). doi: 10.36485/1561-6274-2022-26-4-40-49

ВВЕДЕНИЕ

По данным современных авторов, до 60 % случаев острых отравлений осложняются возникновением рабдомиолиза (РМ), развитие которого характеризуется повреждением и разрушением клеток поперечно-полосатой мышечной ткани с высвобождением продуктов миоцитолита, попаданием их в системный кровоток и последующим формированием токсемии различной степени выраженности [1, 2]. Наиболее распространенным и опасным осложнением РМ является острое повреждение почек (ОПП), которое встречается у данной категории пациентов с частотой от 10 до 55 %, увеличивая уровень летальности до 10 % [3, 4].

Одна из ведущих ролей в патогенезе ОПП при РМ принадлежит миоглобину, который высвобождается при разрушении миоцитов и обуславливает формирование эндогенной интоксикации. К механизмам повреждения почек при РМ относят: осаждение миоглобина в почечных канальцах, что приводит к обтурации их просвета за счет формирования цилиндров, препятствующих внутриканальцевому току мочи [5, 6]; вазоконстрикцию, индуцированную миоглобином [4, 7]; обтурацию кристаллами мочевой кислоты канальцев за счет увеличения ее продукции и экскреции; цитотоксическое воздействие на почечные канальцы свободных радикалов в результате активации перекисного окисления липидов высвободившимся

при распаде миоглобина свободным железом [8, 9]. Одним из наиболее перспективных направлений патогенетической терапии РМ, осложненного ОПП, является экстракорпоральное удаление миоглобина и других факторов эндогенной интоксикации из системного кровотока наряду с коррекцией нарушений кислотно-основного состояния (КОС) и водно-электролитного баланса (ВЭБ). Решение данных задач возможно при применении методов заместительной почечной терапии (ЗПТ). Использование различных методик и режимов ЗПТ сопровождается различной эффективностью в отношении снижения уровня миоглобина крови [10, 11]. По мнению большинства авторов, наиболее эффективным методом ЗПТ, обладающим наибольшим детоксикационным потенциалом, является гемодиализация (ГДФ) [12, 13]. Потенциальным методом повышения эффективности применения ЗПТ при лечении ОПП, развившегося на фоне рабдомиолиза, является использование новых устройств для селективной гемосорбции, поскольку они способны удалять из системного кровотока определенный спектр веществ эндогенной интоксикации, в число которых, исходя из молекулярной массы, входит миоглобин. К настоящему моменту времени проведены отдельные небольшие исследования, результаты которых подтверждают этот факт [14, 15]. Сочетание селективной гемосорбции с ГДФ, вероятно, может увеличить детоксикационный потенциал экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) и, возможно, улучшить результаты лечения пациентов с РМ, осложненным ОПП. Однако гипотеза, предполагающая более высокую терапевтическую эффективность раннего применения ЗПТ и ее комбинированного раннего применения с селективной гемосорбцией по сравнению со стандартным подходом к лечению РМ, осложненного ОПП, требует проведения исследований в клинических условиях. Таким образом, проблема выбора тактического подхода к применению ЗПТ при лечении токсического РМ, осложненного ОПП, остается актуальной и требует дальнейшего изучения.

Цель исследования: улучшить результаты лечения пациентов с токсическим РМ, осложненным ОПП, путем применения наиболее эффективной тактики заместительной почечной терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 81 пациент в возрасте от 18 до 55 лет, которые находились на лечении в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Городской клинической больни-

цы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы в период с 2017 по 2020 г. с диагнозом «токсический рабдомиолиз, осложненный ОПП». Диагностика острого отравления и рабдомиолиза проводилась в соответствии с существующими общепринятыми принципами.

Критерии включения пациентов в исследование:

- подтвержденный факт острого экзогенного отравления (по данным анамнеза, клинического и химико-токсикологического исследований);
- рабдомиолиз с повышением КФК крови более 1000 ЕД/л;
- наличие ОПП (по критериям KDIGO), стандартная базовая интенсивная терапия которого в течение 12–24 ч от момента поступления в ОРИТ не привела к регрессированию его признаков.

Критерии исключения из исследования:

- хронические заболевания мышц (воспалительные миопатии, мышечные дистрофии и др.);
- противопоказания к проведению ЭКД (продолжающееся кровотечение, агональное состояние);
- возраст менее 18 лет.

В ОРИТ всем пациентам выполняли непрерывное интенсивное наблюдение с осуществлением динамического контроля широкого спектра клинических и лабораторных показателей: проводили измерение артериального давления (АД), центрального венозного давления (ЦВД), частоту сердечных сокращений (ЧСС); исследовали уровень ряда биохимических показателей крови, включая креатинфосфокиназу (КФК), миоглобин, показатели водно-электролитного баланса (ВЭБ), кислотно-основного состояния (КОС), а также оценивали газовый состав артериальной и венозной крови. Для выполнения статистического анализа выбирали худшее из значений исследуемых показателей, зарегистрированных в течение суток.

Всем включенным в исследование пациентам проводили диагностику ОПП с определением его стадии по классификации KDIGO (инициатива по улучшению глобальных исходов заболеваний почек, *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) на момент поступления в ОРИТ и каждые сутки интенсивной терапии в порядке динамического наблюдения. Для оценки тяжести течения ОПП контролировали почасовой темп диуреза, динамику уровня мочевины и креатинина крови, а также исследовали концентрацию KIM-1 (*kidney injury molecule*) в моче. Для расчета скорости клубочковой фильтрации (СКФ) использовали уровень цистатина С в крови.

Базовый комплекс интенсивной терапии заключался в проведении инфузионной и диуретической терапии, коррекции нарушений КОС и ВЭБ, нутриционной поддержки, профилактики тромбоэмболических осложнений и стресс-язв желудочно-кишечного тракта, а также по показаниям – инотропной и/или вазопрессорной поддержки, антидотной терапии, респираторной поддержки.

Стандартную базовую интенсивную терапию считали неэффективной при отсутствии снижения в крови уровня креатинина, миоглобина, цистатина С и в моче – КИМ-1 в сравнении с исходными значениями и/или при сохранении темпа диуреза менее 0,5 мл/кг/ч.

При проведении исследования сформировали три группы пациентов.

В группу 1 включили 28 пациентов. Пациентам группы 1 продолжали проводить стандартную базовую интенсивную ОПП до момента купирования признаков или развития признаков тяжелой почечной недостаточности, непосредственно представляющей угрозу для жизни пациента. ЗПТ у пациентов данной группы начинали при появлении следующих признаков тяжелой почечной недостаточности:

- снижение темпа диуреза менее 0,3 мл/кг/ч в течение 24 ч и более или анурии в течение 12 ч и более;
- критическая гиперкалиемия – уровень калия крови более 6,5 ммоль/л с ЭКГ-признаками гиперкалиемии;
- 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.

В группе 1 проведение ЗПТ потребовалось 21 пациенту. Медиана времени от момента поступления в ОРИТ до начала проведения ЗПТ составила 49 ч. ЗПТ проводилась в режиме ГДФ.

В группу 2 включили 24 пациента. В этой группе пациентам продолжали стандартную базовую интенсивную терапию и начинали проводить ЗПТ в режиме ГДФ на ранних стадиях ОПП. Медиана времени от поступления пациентов группы 2 в ОРИТ до начала проведения ГДФ составила 20 ч.

В группу 3 включили 29 пациентов. Пациентам этой группы на фоне продолжения стандартной базовой интенсивной терапии начинали проводить на ранних стадиях ОПП ЗПТ в режиме ГДФ в комбинации с селективной гемосорбцией (СГ). Медиана времени от момента поступления в

ОРИТ до начала проведения ЗПТ пациентам группы 3 составила 19 ч.

ГДФ пациентам во всех исследуемых группах проводили в режиме постдилюции на гемопротекторе «5008S» («Fresenius Medical Care», ФРГ). Для проведения ЗПТ использовали: кровопроводящие магистрали «AV-Set-ONLINE plus 5008»; сухой бикарбонатный концентрат «Bibag® 5008-650 g»; кислотный концентрат «AC-F 313/1»; высокопроницаемые гемофильтры «FX800HDF» или «FX1000HDF» («B.Braun Avitum AG», ФРГ) на основе синтетической мембраны «Helixone®» с площадью поверхности 1,8 или 2,0 м². Подготовку воды осуществляли при помощи системы обратного осмоса «Aqua WTU» («Fresenius Medical Care», ФРГ).

Операцию ГДФ проводили со скоростью кровотока 250–300 мл/мин, потоком диализата 500–600 мл/мин, ежедневно или через день до восстановления функции почек. Длительность операций – 4–6 ч. Объем и скорость ультрафильтрации устанавливали в зависимости от выраженности гипергидратации.

У пациентов с нестабильной гемодинамикой проводили продленную ГДФ (ПГДФ) длительностью от 10 до 20 ч на аппарате «MultiFiltrate» («Fresenius Medical Care», ФРГ) с использованием стандартного набора катриджа «Kit-8», содержащего комплект кровопроводящих магистралей и высокопроницаемый гемофильтр AV1000S на основе полисульфоновой мембраны с площадью поверхности 1,8 м², также применяли стандартные бикарбонатные диализирующие и замещающие растворы в двухкомпонентной упаковке объемом 5000 мл идентичного состава официального приготовления. ПГДФ у такой категории пациентов проводили со скоростью кровотока 200–300 мл/мин, при этом суммарная скорость потока диализата и субституата (доза заместительной почечной терапии) составляла 30-40 мл/кг в сутки. Объем ультрафильтрации устанавливали с учетом волеического статуса пациента и степени гидратации.

В качестве профилактики тромбообразования осуществляли системную антикоагуляцию болюсным введением нефракционированного гепарина непосредственно перед началом ЭКД. Дозу антикоагулянтов рассчитывали, исходя из результатов исследования системы гемостаза. При проведении ПГДФ вводили гепарин непрерывно в экстракорпоральный контур, контролируя АЧТВ каждые 2–4 ч. Целевым значением АЧТВ считали 70–90 с.

На момент поступления в ОРИТ по исследуемым показателям, в том числе по тяжести состояния и выраженности полиорганной недостаточности, группы были сопоставимы. В процессе исследования выполняли сравнительный анализ динамики клинических и лабораторных показателей групп пациентов, проводили сравнение сроков лечения в ОРИТ и стационаре, также сравнивали частоту летальных исходов.

Результаты исследования представлены медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиля). Нормальность распределения данных определяли с помощью метода Колмогорова–Смирнова. Для проверки статистических гипотез 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. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ динамики концентрации миоглобина в крови

В качестве одного из наиболее значимых показателей детоксикационной эффективности различных методик проведения ЗПТ при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза, исследовали динамику уровня миоглобина в крови,

который одновременно является лабораторным маркером массивной деструкции миоцитов и ключевым фактором патогенеза почечного повреждения при рабдомиолизе.

В каждой из исследуемых групп отмечено снижение уровня миоглобина в крови на фоне проведения интенсивной терапии, однако, выраженность данных изменений имела существенные различия. Наиболее значимое снижение указанного показателя в течение первых 3 сут лечения наблюдалось среди пациентов 3-й группы, что, вероятно, отражает наибольшую детоксикационную эффективность раннего комбинированного применения ЗПТ с селективной гемосорбцией. Так, концентрация миоглобина в крови пациентов 3-й группы через 3 сут проведения интенсивной терапии оказалась на 35,9% ниже исходной, что являлось достоверно более выраженным снижением по сравнению с 1-й и 2-й группами (табл. 1).

Наименее существенное изменение уровня миоглобина (3,8%), не имевшее статистической значимости ($p=0,1390$), наблюдалось в 1-й группе на фоне проведения консервативной интенсивной терапии. Схожие закономерности отмечены при анализе динамики концентрации миоглобина в крови в течение более продолжительного периода – 7 сут лечения в ОРИТ (таблица 2).

Несмотря на то, что статистически значимое снижение уровня миоглобина крови в течение 7 сут проведения интенсивной терапии выявлено в каждой группе, достоверно более выраженное изменение наблюдалось при использовании ЗПТ

Таблица 1 / Table 1

Результаты анализа концентрации миоглобина в крови в исследуемых группах в течение первых 3 сут лечения в ОРИТ

The results of the analysis of the concentration of myoglobin in the blood in the study groups during the first 3 days of treatment in the ICU

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

Примечание. Здесь и в табл. 2–5: Me (25; 75) – медиана, 25-й и 75-й процентиля.

Note: Me (25; 75) – median, 25th and 75th percentiles.

Таблица 2 / Table 2

Результаты анализа концентрации миоглобина в крови в исследуемых группах в течение 7 сут лечения в ОРИТ

The results of the analysis of the concentration of myoglobin in the blood in the study groups during 7 days of treatment in the ICU

Группа	Миоглобин в 1-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Миоглобин на 7-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	1025,3 (859; 1112,3)	756 (643,2; 861,2)	26,3	0,0312
2-я (n=24)	1195 (739; 1443,75)	318 (217,1; 416,8)	73,4	0,0090
3-я (n=29)	1316 (1062,1; 1405,5)	158,3 (92,4; 220)	88,0	0,0061

с селективной гемосорбцией. В свою очередь, детоксикационная эффективность методики, подразумевающей раннее изолированное применение ЗПТ, была существенно выше, чем при длительном проведении консервативной терапии с началом ЗПТ по неотложным показаниям.

Лабораторная оценка выраженности острого повреждения почек

С целью определения динамики выраженности ОПП на фоне реализации различных подходов к применению ЗПТ выполняли исследование изменений концентрации КИМ-1 в моче в течение первой недели лечения в ОРИТ.

Изменения уровня КИМ-1 в исследуемых группах носило разнонаправленный характер: в 1-й группе, несмотря на проведение консервативной интенсивной терапии, наблюдалось повышение данного показателя, тогда как раннее применение экстракорпоральной детоксикации сопровождалось достоверным снижением концентрации КИМ-1 в моче у пациентов 2-й и 3-й группы. При этом более выраженное снижение наблюдалось среди больных 3-й группы (табл. 3).

Достоверно более высокий темп снижения выраженности ОПП при раннем включении ЗПТ в состав интенсивной терапии был подтвержден результатами анализа динамики концентрации КИМ-1 в моче в течение 7 сут лечения (табл. 4).

Во всех исследуемых группах выявлено статистически значимое снижение уровня КИМ-1 в течение 7 сут лечения в ОРИТ. Достоверно лучше результаты отмечены во 2-й и 3-й группе по сравнению с пациентами 1-й группы. При этом значимых различий между 2-й и 3-й группами выявлено не было.

С целью определения динамики скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отражающей изменение выраженности ОПП, исследовали концентрацию цистатина С в крови. Динамика концентрации цистатина С в крови пациентов исследуемых групп представлена в табл. 5.

Повышение концентрации цистатина С в крови, отражающее снижение СКФ в результате прогрессирования ОПП, наблюдалось в 1-й группе, тогда как динамика цистатина С во 2-й и 3-й группе указывала на увеличение СКФ, что свидетель-

Таблица 3 / Table 3

Изменение концентрации КИМ-1 в моче в течение первых трех суток лечения в ОРИТ
Changes in the concentration of KIM-1 in urine during the first three days of treatment in the ICU

Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, пг/мл Me (25; 75)	КИМ-1 на 3-и сутки, пг/мл Me (25; 75)	Степень изменения, %	P
1-я (n=28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,82 (0,71; 0,91)	+15,5	0,0472
2-я (n=24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,57 (0,44; 0,79)	-39,4	0,0212
3-я (n=29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,54 (0,37; 0,75)	-47,1	0,0107

Таблица 4 / Table 4

Изменение концентрации КИМ-1 в моче в течение первых семи суток лечения в ОРИТ
Changes in the concentration of KIM-1 in urine during the first seven days of treatment in the ICU

Группа	КИМ-1 в 1-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	КИМ-1 на 7-е сутки, мкг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	0,71 (0,48; 0,91)	0,17 (0,1; 0,24)	76,1	0,0088
2-я (n=24)	0,94 (0,68; 1,17)	0,03 (0,01; 0,07)	96,8	0,0041
3-я (n=29)	1,02 (0,74; 1,21)	0,01 (0; 0,03)	99,0	0,0019

Таблица 5 / Table 5

Изменение концентрации цистатина С в крови в течение первой недели лечения в ОРИТ
Changes in the concentration of cystatin C in the blood during the first week of treatment in the ICU

Изменение концентрации цистатина С в крови с 1-х по 3-и сутки				
Группа	Цистатин С в 1-е сутки, мг/л Me (25; 75)	Цистатин С на 3-и сутки, мг/л Me (25; 75)	Степень изменения, %	P
1-я (n=28)	32,8 (21,2; 41,4)	45,4 (28; 54,1)	+27,8	0,0386
2-я (n=24)	44 (33,3; 50,7)	30 (25,2; 37,3)	-31,8	0,0401
3-я (n=29)	48,1 (35,3; 60)	25,7 (20,3; 31,1)	-46,6	0,0114
Изменение концентрации цистатина С в крови с 1-х по 7-е сутки				
Группа	Цистатин С в 1-е сутки, мг/л Me (25; 75)	Цистатин С на 7-е сутки, мг/л Me (25; 75)	Степень снижения, %	P
1-я (n=28)	32,8 (21,2; 41,4)	30,3 (22; 40,9)	7,6	0,0941
2-я (n=24)	44 (33,3; 50,7)	16,8 (12; 25,5)	61,8	0,0121
3-я (n=29)	48,1 (35,3; 60)	13,2 (9,4; 19,1)	72,6	0,0087

ствуется о регрессировании почечного повреждения. Достоверно наиболее выраженное снижение уровня цистатина С ($p < 0,05$) наблюдалось в 3-й группе на фоне применения ЗПТ и селективной гемосорбции. Схожие закономерности выявлены при исследовании изменений концентрации цистатина С в крови пациентов исследуемых групп с 1-х по 7-е сутки проведения интенсивной терапии. При этом следует отметить, что в течение указанного периода наблюдалось снижение данного показателя во всех группах, однако, в 1-й группе указанные изменения не имели статистической значимости в отличие от 2-й и 3-й групп. Несмотря на то, что максимальный показатель снижения цистатина С был характерен для пациентов 3-й группы, достоверных различий со 2-й группой выявлено не было ($p > 0,05$).

Выявленные различия динамики концентрации КИМ-1 в моче и цистатина С в крови, на наш взгляд, отражают более выраженное детоксикационное и нефропротективное воздействие раннего включения ЗПТ в состав интенсивной терапии пациентов с рабдомиолизом, осложненным ОПП. При этом наибольшая эффективность данного воздействия характерна для комбинированного применения ЗПТ и селективной гемосорбции.

Продолжительность ОПП

С целью проведения сравнительного анализа продолжительности выраженной дисфункции почек при применении различных подходов к выполнению ЗПТ у пациентов с рабдомиолизом оценивали длительность необходимого использования ЗПТ в исследуемых группах. Критериями прекращения ЗПТ во всех случаях являлось появление устойчивых признаков восстановления функции почек, в качестве которых рассматривали повышение темпа диуреза выше 0,5 мл/кг/ч и снижение уровня сывороточного креатинина вне проведения ЗПТ, а также отсутствие декомпенсированных нарушений водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Данные, полученные при сопоставлении длительности проведения ЗПТ в группах, приведены на рис. 1.

В результате проведения исследования было установлено, что наибольшая продолжительность необходимого замещения функции почек была характерна для 1-й группы, пациентам которой ЗПТ начинали в сравнительно поздние сроки развития ОПП, после возникновения неотложных показаний. Длительность ЗПТ в 1-й группе составила 15 сут. Значимо меньшая продолжительность ЗПТ отмечена во 2-й группе (9 сут). Достоверно наименьший показатель дли-

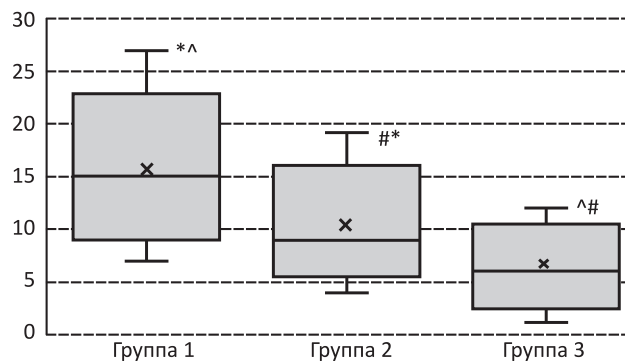


Рисунок 1. Продолжительность ЗПТ среди пациентов исследуемых групп (сутки). * Статистически значимые различия (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 2-й группах; ^ статистически значимые различия (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ в 1-й и 3-й группах; # статистически значимые различия (тест Манна–Уитни, $p < 0,05$) между продолжительностью ЗПТ во 2-й и 3-й группах.

Figure 1. Duration of RRT among patients of the study groups (days). Note: * – statistically significant differences (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) between the duration of RRT in groups 1 and 2; ^ – statistically significant differences (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) between the duration of RRT in groups 1 and 3; # – statistically significant differences (Mann–Whitney test, $p < 0.05$) between the duration of RRT in groups 2 and 3.

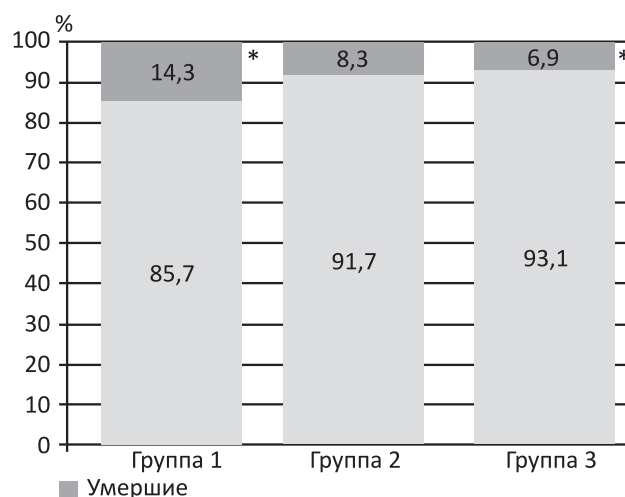


Рисунок 2. Результаты анализа госпитальной летальности в исследуемых группах. * Статистически значимые различия (точный критерий Фишера, $p < 0,05$) между показателями госпитальной летальности в 1-й и 3-й группах.

Figure 2. Results of the analysis of hospital mortality in the study groups. * – statistically significant differences (Fisher's exact test, $p < 0.05$) between hospital mortality rates in groups 1 and 3.

тельности периода проведения ЗПТ наблюдался в 3-й группе, что, на наш взгляд, указывает на наиболее быстрое купирование ОПП у пациентов данной группы.

Анализ уровня госпитальной летальности

В качестве наиболее значимого показателя, отражающего эффективность применения различных методик использования ЗПТ в составе комплексной интенсивной терапии токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, исследовали

частоту летальных исходов за время стационарного лечения (рис. 2).

Наибольший показатель летальности наблюдался в 1-й группе (14,3%), наименьший – в 3-й группе (6,9%). Именно между данными группами были выявлены статистически значимые различия ($p < 0,05$). В результате проведения сравнительного анализа уровней госпитальной летальности между 1-й и 2-й группами, а также между 2-й и 3-й группами достоверные различия не были установлены ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании наибольшую эффективность при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП, показал подход, подразумевающий раннее начало ЗПТ в режиме ГДФ в комбинации с селективной гемосорбцией. Более высокая эффективность данного подхода по сравнению с ранним изолированным применением ГДФ подтверждается значимо более выраженным снижением уровня миоглобина в крови и наиболее коротким периодом потребности в проведении ЗПТ. Полученный результат соответствует гипотезе о возможности повышения детоксикационного эффекта ГДФ путем комбинированного ее применения с селективной гемосорбцией за счет способности сорбционных устройств удалять из системного кровотока вещества эндогенной интоксикации, характеристикам которых соответствует миоглобин. Результаты небольших исследований подтверждают этот факт [14, 15]. Отсутствие значимых различий при исследовании динамики уровня КИМ-1 в моче, цистатина С в крови и уровня летальности между ранним применением ГДФ в комбинации с селективной гемосорбцией и ранним изолированным применением ГДФ может быть обусловлено небольшим объемом выборок. Данное обстоятельство указывает на необходимость продолжения дальнейшего исследования эффективности данных подходов применения ЗПТ при лечении токсического рабдомиолиза, осложненного ОПП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор тактики применения ЗПТ при лечении ОПП, осложнившего течение рабдомиолиза у пациентов токсикологического профиля, имеет важное значение, оказывающее влияние на течение почечной недостаточности и исходы лечения. Существенными факторами, которые необходимо учитывать при проведении ЗПТ, в данном случае являются время начала терапии и детоксикационная эффективность проводимых операций. Та-

ким образом, наиболее эффективным подходом к применению ЗПТ у данной категории пациентов представляется раннее включение в состав интенсивной терапии гемодиафильтрации с селективной гемосорбцией, сопровождающееся существенным улучшением результатов лечения.

Разумеется, полученные нами результаты нуждаются в подтверждении путем проведения более крупных клинических исследований, направленных на изучение эффективности применения различных тактических подходов к применению ЗПТ в составе интенсивной терапии ОПП, развившегося вследствие возникновения рабдомиолиза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ REFERENCES

1. Bagley WH, Yang H, Shah KH. Rhabdomyolysis. *Intern Emerg Med* 2007;2(3):210–218. doi:10.1007/s11739-007-0060-8
2. Debelmas A, Benchetrit D, Galanaud D, Khonsari RH. Case 251: Nontraumatic Drug-associated Rhabdomyolysis of Head and Neck Muscles. *Radiology* 2018;286(3):1088–1092. doi:10.1148/radiol.2018152594
3. Taxbro K, Kahlow H, Wulcan H, Fornarve A. Rhabdomyolysis and acute kidney injury in severe COVID-19 infection. *BMJ Case Rep* 2020;13(9):e237616. doi:10.1136/bcr-2020-237616
4. Ahmad S, Anees M, Elahi I, Fazal-E-Mateen. Rhabdomyolysis Leading to Acute Kidney Injury. *J Coll Physicians Surg Pak* 2021;31(2):235–237. doi:10.29271/jcpsp.2021.02.235
5. Baeza-Trinidad R, Brea-Hernando A, Morera-Rodriguez S et al. Creatinine as predictor value of mortality and acute kidney injury in rhabdomyolysis. *Intern Med J* 2015;45(1):1173–1178. doi:10.1111/imj.12815
6. Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury – A DASAIM/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 2019;63(5):576–586. doi:10.1111/aas.13308
7. Zorova LD, Pevzner IB, Chupyrkina AA et al. The role of myoglobin degradation in nephrotoxicity after rhabdomyolysis. *Chem Biol Interact* 2016;256:64–70
8. Chavez LO, Leon M, Einav S, Varon J. Beyond muscle destruction: a systematic review of rhabdomyolysis for clinical practice. *Crit Care* 2016;20(1):135
9. Buitendag JJP, Patel MQ, Variawa S et al. Venous bicarbonate and creatine kinase as diagnostic and prognostic tools in the setting of acute traumatic rhabdomyolysis. *S Afr Med J* 2021;111(4):333–337. doi:10.7196/SAMJ.2021.v111i4.14915
10. Petejova N, Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review. *Crit Care* 2014;18(3):224. doi:10.1186/cc13897
11. Donati G, Cappuccilli M, Di Filippo F et al. The Use of Supra-Hemodiafiltration in Traumatic Rhabdomyolysis and Acute Kidney Injury: A Case Report. *Case Rep Nephrol Dial* 2021;11(1):26–35
12. Бельских АН, Захаров МВ, Марухов АВ, Корольков ОН. Сравнение эффективности методов экстракорпоральной детоксикации при лечении постнагрузочного рабдомиолиза, осложненного острым почечным повреждением. *Военно-медицинский журнал* 2019;6(340):49–54
13. Belskikh AN, Zakharov MV, Marukhov AV, Korolkov OA. Comparison of the effectiveness of extracorporeal detoxification methods in the treatment of post-load rhabdomyolysis complicated by acute renal damage. *Military Medical magazine* 2019;6(340):49–54. (In Russ.)
14. Weidhase L, Haussig E, Haussig S et al. 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. *PLoS One* 2019;14(4):e0215823. doi:10.1371/journal.pone.0215823

14. Padiyar S, Deokar A, Birajdar S et al. Cytosorb for Management of Acute Kidney Injury due to Rhabdomyolysis in a Child. *Indian Pediatr* 2019;56(11):974–976

15. Dilken O, Ince C, van der Hoven B et al. Successful Reduction of Creatine Kinase and Myoglobin Levels in Severe Rhabdomyolysis Using Extracorporeal Blood Purification (CytoSorb®). *Blood Purif* 2020;49(6):743–747. doi:10.1159/000505899

Сведения об авторах:

Масолитин Сергей Викторович

119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение реанимации и интенсивной терапии №1 для пациентов хирургического профиля с отделом экстракорпоральной детоксикации, врач-анестезиолог-реаниматолог. Тел.: 8 (963) 608 80 46; E-mail: ser.kot.2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Доц. Проценко Денис Николаевич, д-р мед. наук 108814, Российская Федерация, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», главный врач; главный внештатный специалист по анестезиологии–реаниматологии, 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии. E-mail: drprotsenko@me.com; ORCID: 0000-0002-6809-6163

Доц. Тюрин Игорь Николаевич, д-р мед. наук 108814, Российская Федерация, Москва, п. Коммунарка, ул. Сосенский Стан, д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии. 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии. ORCID:0000-0002-5166-3280

Доц. Мамонтова Ольга Алексеевна, канд. мед. наук 117997, Российская Федерация, Москва, ул. Островитянова, д. 1. Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии. E-mail: afdpo@bk.ru. ORCID:0000-0003-4742-7274

Магомедов Марат Адессович, канд. мед. наук 119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы

«Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», заместитель главного врача по анестезиологии и реаниматологии. E-mail: mma16@bk.ru. ORCID:0000-0002-1972-7336

Ким Тимур Геннадиевич

119049, Россия, Москва, Ленинский пр., д. 8. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова Департамента здравоохранения города Москвы», отделение реанимации и интенсивной терапии, заведующий отделением. E-mail: frack_@mail.ru. ORCID:0000-0003-0159-2493

Доц. Захаров Михаил Владимирович, канд. мед. наук

194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра нефрологии и эфферентной терапии, заместитель начальника кафедры. E-mail: zamivlad@yandex.ru. ORCID:0000-0001-6549-3991

Марухов Артем Владимирович, канд. мед. наук

194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, отделение реанимации и интенсивной терапии, начальник отделения. E-mail: maruxov84@mail.ru. ORCID: 0000-0003-2673-8081

Чубченко Наталья Валерьевна

194044, Российская Федерация, Санкт-Петербург, ул. Лебедева, д. 6. Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, отделение реанимации и интенсивной терапии, врач-анестезиолог-реаниматолог. E-mail: nchubchenko@mail.ru. ORCID:0000-0002-3426-3576

About the authors:

Sergey V. Masolitin, MD

119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 8. State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Intensive care unit No. 1 for surgical patients with extracorporeal detoxification department, anesthesiologist-resuscitator. Phone: 8 (963) 608 80 46; E-mail: ser.kot.2010@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Associate Professor Denis N. Protsenko, MD, PhD, DMedSci

108814, Russian Federation, Moscow, Kommunarka settlement, Sosenskiy Stan str.8, State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 40 of the Department of Healthcare of the City of Moscow", head doctor.

117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, head of department. E-mail: drprotsenko@me.com. ORCID: 0000-0002-6809-6163

Associate Professor Igor' N. Tyurin, MD, PhD, DMedSci

108814, Russian Federation, Moscow, Kommunarka settlement,

Sosenskiy Stan str.8, , State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow "City Clinical Hospital No. 40 of the Department of Healthcare of the City of Moscow, deputy chief medical officer.

117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Anesthesiology and Intensive Care. ORCID:0000-0002-5166-3280

Associate Professor Ol'ga A. Mamontova, MD, PhD, DMedSci 117997, Russian Federation, Moscow, Ostrovityanova str., 1. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N.I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Department of Anesthesiology and Intensive Care. E-mail: afdpo@bk.ru. ORCID:0000-0003-4742-7274

Marat A. Magomedov, MD, PhD 119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 8. State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Deputy Chief Physician for Anesthesiology and Intensive Care. E-mail: mma16@bk.ru. ORCID:0000-0002-1972-7336

Timur G. Kim, MD 119049, Russian Federation, Moscow, Leninsky Prospekt, 8. State Budgetary Healthcare Institution of the City of Moscow «City Clinical Hospital No. 1 named after N.I. Pirogov of the Department of Healthcare of the City of Moscow», Head of the Intensive Care Unit. E-mail: frack_@mail.ru. ORCID:0000-0003-0159-2493

Associate Professor Mikhail V. Zakharov, MD, PhD 194044, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6. Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, Department of Nephrology and Efferent Therapy, Deputy Head of the Department. E-mail: zamivlad@yandex.ru. ORCID:0000-0001-6549-3991

Artem V. Marukhov, MD, PhD 194044, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6. Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, department of intensive care and intensive care, head of the department. E-mail: maruxov84@mail.ru. ORCID:0000-0003-2673-8081

Natal'ya V. Chubchenko 194044, Russian Federation, Saint-Petersburg, Akademika Lebedeva street, 6. Federal state budgetary military educational institution of higher education «Military Medical Academy named after S.M.Kirov» of the Ministry of defence of the Russian Federation, department of intensive care and intensive care, anesthesiologist-resuscitator. E-mail: nchubchenko@mail.ru. ORCID:0000-0002-3426-3576

Вклад авторов: Масолитин С.В. – концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, статистический анализ, написание текста статьи; Ким В.Г., Магомедов М.А – сбор и обработка материала; Захаров М.В., Марухов А.В., Чубченко Н.В. – статистический анализ, редактирование текста статьи; Проценко Д.Н., Тюрин И.Н., Мамонтова О.А. – редактирование текста статьи. Все соавторы – утверждение окончательного варианта статьи.

Contribution of the authors: Masolitin S.V. – the concept and design of the study, the collection and processing of the material, statistical analysis, writing a text; Kim T.G., Magomedov M.A. – the collection and processing of the material; Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. – statistical analysis, editing; Protsenko D.N., Tyurin I.N., Mamontova O.A. – editing. All co-authors – approval of the final version of the article.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Статья поступила в редакцию 27.02.2022;
одобрена после рецензирования 05.05.2022;
принята к публикации 01.11.2022
The article was submitted 27.02.2022;
approved after reviewing 05.05.2022;
accepted for publication 01.11.2022