

Эффективность системы cytosorb у больных рабдомиолизом различной этиологии. Пилотное исследование

Д.Е. Кутепов^{1,2*}, А.А. Фёдорова^{1,2}, Е.С. Бажина¹, В.Г. Пасько^{1,2}, В.Н. Ардашев^{1,2}, И.Н. Пасечник², А.В. Зубарев^{1,2}, И.Х. Хашукоева¹, С.В. Гаврилов^{1,2}, Г.Е. Кубенский¹

¹ФГБУ «Клиническая больница №1» УД Президента РФ, Москва,

²ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» УД Президента РФ, Москва

Effectiveness of cytosorb system in patients with rhabdomyolysis of various etiology. A pilot study

D.E. Kutepov^{1,2*}, A.A. Fedorova^{1,2}, Ye.S. Bazhina¹, V.G. Pasko^{1,2}, V.N. Ardashev^{1,2}, I.N. Pasechnik², A.V. Zubarev^{1,2}, I.Kh. Khashukoeva¹, S.V. Gavrillov^{1,2}, G.Ye. Kubenskiy¹

¹Clinical hospital №1 of Department of President Administration, Moscow, Russia,

²Central State Medical Academy of Department of President Administration, Moscow, Russia

E-mail: kutepovde@gmail.com

Аннотация

Цель: оценка эффективности системы CytoSorb у больных с РМ различной этиологии.

Материалы и методы. В исследование было включено 18 больных (11 мужчин, 7 женщин) в возрасте от 39 до 92 лет (средний возраст 70.3±3.1 года) с рабдомиолизом различной этиологии. Показанием для начала лечения экстракорпоральными методами являлось повышение креатинфосфокиназы в 2.5-3 раза и миоглобина в 10 раз от нормальных значений. Экстракорпоральные методы лечения с использованием CytoSorb проводились в двух режимах: гемосорбция и комбинация гемосорбции и гемодиализации. Динамика состояния мышц у больных рабдомиолизом оценивалась методом соноэластографии. **Результаты и обсуждение.** На момент поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии у больных регистрировались высокие значения креатинфосфокиназы и миоглобина. На фоне применения CytoSorb обнаружены корреляционные связи между процентным соотношением изменения количества миоглобина в плазме крови и процентным соотношением изменения креатинфосфокиназы в плазме крови ($r=0.7437$ по корреляции рангов Спирмена, $p<0.05$). **Заключение.** Включение в интенсивную терапию CytoSorb позволяет оптимизировать лечение больных рабдомиолизом и уменьшить вероятность развития рабдомиолиз-ассоциированного острого повреждения почек.

Ключевые слова: рабдомиолиз, соноэластография мышц, миоглобин, гемосорбция.

Abstract

Purpose: To assess the effectiveness of CytoSorb system in patients with rhabdomyolysis (RM) of various etiology. **Material and methods.** 18 patients (11 men, 7 women) aged 39 - 92 (mean age 70.3±3.1) with RM of various etiology were included into the study. Indications for extracorporeal treatment were: increase of creatine phosphokinase by 2.5-3 times and of myoglobin by 10 times. Extracorporeal treatment with CytoSorb system was performed in two modes: hemosorption and combination of hemosorption and hemodiafiltration. Dynamics in patients' muscles was assessed using sonoelastography. **Results and discussion.** On admission to ICU, patients had high levels of creatine phosphokinase and myoglobin. Under the CytoSorb therapy, one could see correlations between percentage changes in myoglobin levels in blood plasma and percentage changes in creatine phosphokinase levels in blood plasma ($r=0.7437$ by the Spearman rank correlation, $p<0.05$). **Conclusion.** The CytoSorb system included into the intensive therapy optimizes care of patients with rhabdomyolysis and reduces the risk of developing rhabdomyolysis-associated acute renal damage.

Key words: rhabdomyolysis, muscle sonoelastography, myoglobin, hemosorption

Ссылка для цитирования: Кутепов Д.Е., Фёдорова А.А., Бажина Е.С., Пасько В.Г., Ардашев В.Н., Пасечник И.Н., Зубарев А.В., Хашукоева И.Х., Гаврилов С.В., Кубенский Г.Е. Эффективность системы cytosorb у больных рабдомиолизом различной этиологии. Пилотное исследование. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2021; 2: 29-35.

Рабдомиолиз (РМ) — патологическое состояние, развивающееся в результате повреждения скелетной мускулатуры и характеризующееся поступлением в системный кровоток продуктов цитолиза.

Частота встречаемости РМ колеблется от 5 до 11% и увеличивается вследствие стихийных

бедствий, катастроф или вооружённых конфликтов. Одним из тяжёлых осложнений РМ является острое повреждение почек (ОПП), диагностируемое в 4-33% случаев. Летальность в результате развития РМ-ассоциированного ОПП достигает 50% [1,2].

В зависимости от этиологии РМ можно разделить на две группы: травматический и нетравматический.

Травматический РМ возникает при механическом повреждении мышц в результате дорожно-транспортных, производственных происшествий, стихийных бедствий, вооружённых конфликтов и при позиционном сдавлении в состоянии алкогольного или наркотического опьянения [1,2].

Этиологическими причинами нетравматического повреждения мышц являются электролитные нарушения, генетические заболевания, приём лекарственных препаратов, инфекции и воспалительные заболевания мышц [1,3].

Повреждение мышц, независимо от этиологических факторов, приводит к разрушению клеточной мембраны миоцита и поступлению внутриклеточного содержимого в системный кровоток. В результате повреждения мышц или истощения запасов энергии, в первую очередь аденозинтрифосфата (АТФ), происходит нарушение нормального функционирования K^+-Na^+ АТФазы. В создавшихся условиях ионы K^+ выходят из клеток в сосудистое русло, в обратном направлении поступают ионы Ca^{2+} и Na^+ . Перераспределение электролитов приводит к повышению осмотического давления в миоците, отёку и нарушению его целостности [1-4]. Разрушение мышц приводит к избыточному поступлению миоглобина (МГ) в системный кровоток с последующим накоплением его в почках, что приводит к развитию РМ-ассоциированного ОПП [5-7].

Лабораторная диагностика РМ включает определение креатинфосфокиназы (КФК) и МГ. Считается, что повышение КФК выше 5000 ед/л является неблагоприятным предиктором развития ОПП [8].

У больных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), когда на фоне интенсивной терапии сохраняется полиорганная недостаточность, необходимо исключить РМ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) позволяет выявить в острой фазе мышечного повреждения такие характерные для этой патологии эхографические признаки, как снижение эхогенности мышечных волокон, дезорганизацию их фасцикулярной архитектоники, увеличение толщины мышц [9]. Применение методик компрессионной соноэластографии (СЭГ) и соноэластографии сдвиговой волны позволяет провести оценку качественных и количественных показателей плотности мышц, изменение которых сопутствует различным фазам течения РМ.

Лечение РМ включает проведение инфузионной терапии растворами кристаллоидов с целью

предупреждения развития РМ-ассоциированного ОПП. Применение раствора натрия бикарбоната в настоящее время не находит однозначной трактовки. Согласно данным литературы, применение раствора натрия бикарбоната показано в случае рН мочи меньше 6.5 с целью повышения растворимости комплекса МГ-белок Тамма—Хорсфалла в почечных канальцах. У больных с дыхательной или тяжёлой сердечно-сосудистой недостаточностью применение натрия бикарбоната может привести к перегрузке объёмом [10,11].

Экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ), такие как гемодиализ (ГД), гемодиализация (ГДФ) и плазмаферез (ПФ), используются при лечении больных РМ. Анализ литературы указывает, что ГД и ГДФ применяются в случае развития РМ-ассоциированного ОПП. Целью ПФ является элиминация продуктов цитолиза, включая МГ [7,12,13].

В настоящее время встречаются публикации, посвящённые применению системы CytoSorb у больных РМ. Система CytoSorb представляет собой высокотехнологичный гранулированный полимер, позволяющий адсорбировать молекулы до 55 кДа, включая МГ. Несмотря на небольшое количество публикаций, посвящённых описанию единичных случаев применения CytoSorb у больных РМ различной этиологии, полученные результаты указывают на эффективность терапии в виде снижения КФК, МГ и купирования ОПП [14,15].

Цель исследования: оценка эффективности системы CytoSorb у больных с РМ различной этиологии.

Материалы и методы

В исследование было включено 18 больных в возрасте от 39 до 92 лет. Характеристика больных РМ представлена в табл. 1.

Основным этиологическим фактором была критическая ишемия нижней конечности, на долю которой приходилось 38.9% всех случаев РМ (см. табл. 1). У 10 (55.5%) больных были выполнены оперативные вмешательства (от 1 до 5), которые включали травматологические, рентгенохирургические операции или ампутации нижней конечности.

Всем больным в условиях ОРИТ проводили инфузионную терапию, направленную на достижение нормоволемии, коррекцию водно-электролитных нарушений и кислотно-основного состояния, стимуляцию диуреза, и экстракорпоральные методы лечения (ЭМЛ) с использованием системы CytoSorb.

Показанием для начала применения системы

Таблица 1

Характеристика больных рабдомиолизом

Характеристика больных	Показатели
Пол, м/ж	11/7
Средний возраст, годы	70.3±3.1
Этиология рабдомиолиза: синдром позиционного сдавления критическая ишемия нижней конечности миозит сепсис	5 (27.8%) 7 (38.9%) 2 (11.1%) 4 (22.2%)
APACHE II, балл	16.1±1.8
ШКГ, балл	11.7±1.5
Острое повреждение почек, стадия по AKIN: 1 2 3	4 (22.2%) 6 (33.3%) 8 (44.4%)

Примечание: APACHE II — Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, ШКГ — шкала комы Глазго, AKIN — Acute Kidney Injury Network

CytoSorb являлось повышение КФК в 2.5-3 раза, МГ в 10 раз от нормальных значений.

В исследование не включали больных, у которых к началу терапии регистрировали активное кровотечение, среднее артериальное давление на фоне инфузионной терапии и использования вазопрессоров ниже 55 мм рт. ст. и агональное состояние.

CytoSorb применялся в двух режимах: гемосорбция (ГС) и комбинация ГС+ГДФ. Применение ГДФ было связано с ОПП (стадии 2 и 3 ОПП по критериям AKIN).

ГС проводилась на аппарате АК-10 (Gambro, Швеция) и Multifiltrat (Fresenius, Германия) со скоростью кровотока 100-200 мл/мин. Всего выполнено 39 сеансов ГС.

Комбинация ГС+ГДФ (при развитии ОПП) проводилась на аппарате Multifiltrat (Fresenius, Германия) с использованием kit 8 и диализатора AV 1000S. CytoSorb устанавливался в экстракорпоральный контур перед диализатором. Скорость кровотока составляла 150-220 мл/мин. Объем субституата и эффлюента зависел от степени гипергидратации. Выполнено 40 сеансов ГДФ, из которых 22 — комбинация ГС+ГДФ. Продолжительность сеансов ЭМЛ с использованием CytoSorb составила от 6 до 24 ч.

Эффективность терапии оценивалась по динамике КФК, МГ.

Обследование проводили перед началом ЭМЛ в ОРИТ (исходно), на 1-е и 4-е сутки применения CytoSorb.

Состояние четырехглавой мышцы бедра у больных РМ оценивалось по данным УЗ-контроля в различные сроки течения данного осложнения на аппарате Acuson 2000 (Siemens, Германия). УЗ-датчик устанавливали в проекции средней трети прямой мышцы бедра. В динамике на фоне проводимого лечения определялись экзогенность и структура мышечной ткани (при исследовании в В-режиме), её эластичность в соответствии с цветовой шкалой, где зелёным цветом отображались мягкие, эластичные ткани, синим цветом — твёрдые и плотные (при выполнении компрессионной СЭГ), а также количественные плотностные характеристики в м/с (при выполнении СЭГ сдвиговой волны).

Полученные данные обработаны статистически. Для оценки достоверности результатов использовался параметрический (t -критерий Стьюдента) и непараметрический метод корреляции рангов (r_s — коэффициент Спирмана).

Таблица 2

Динамика исследуемых показателей у больных рабдомиолизом

Показатель	Период наблюдения, сут		
	исходно	1-е	4-е
КФК, ед/л	7199.1±2025.1	3476.1±1100.8	1650.0±480.5*
МГ, нг/мл	5145.6±1267.7	2562.4±766.6	1889.3±600.4*

Примечание: КФК — креатинфосфокиназа, МГ — миоглобин,

* - $p < 0.05$ в сравнении с исходными значениями.

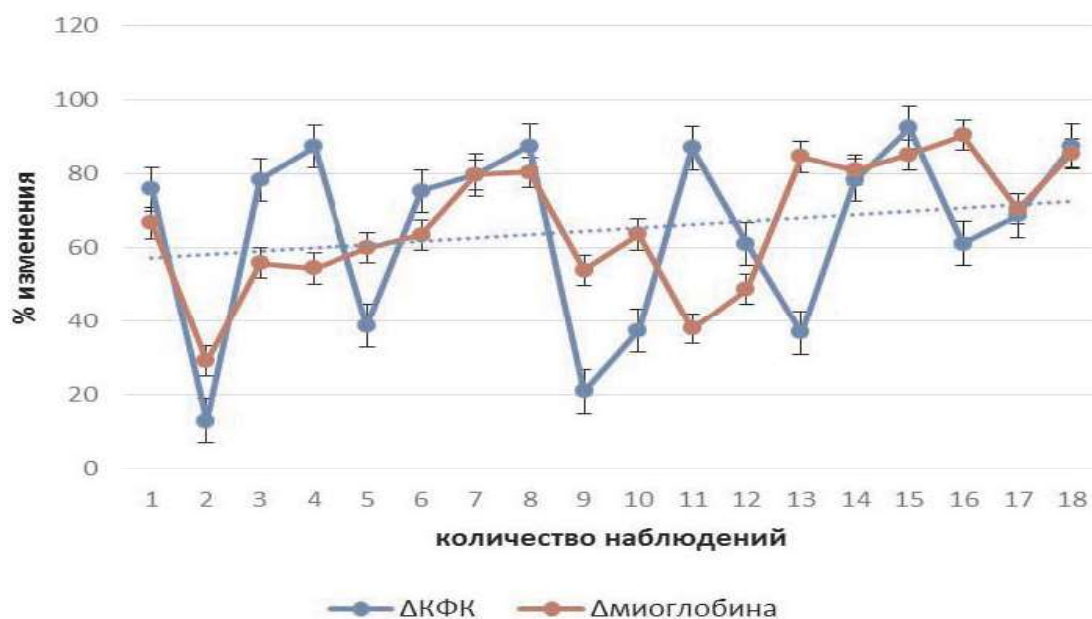


Рис. 1. Корреляция % креатинфосфокиназы и % миоглобина у больных рабдомиолизом.

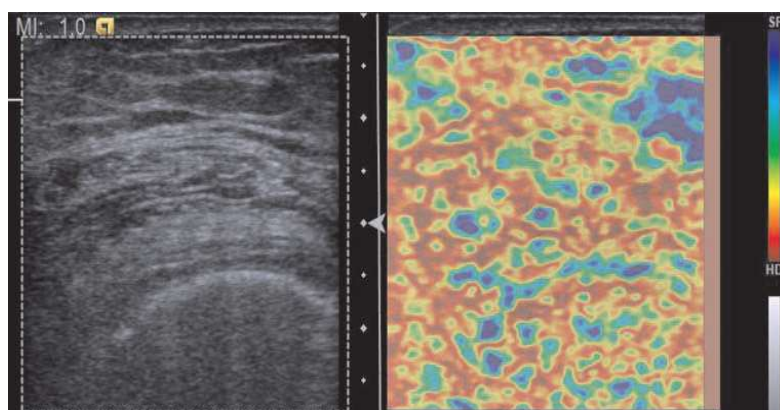


Рис. 2. УЗ-исследование четырехглавой мышцы в острой фазе развития РМ. Компрессионная соноэластография. Высокая эластичность мышечной ткани.

Результаты и обсуждение

Исходно у всех больных диагностировались высокие показатели КФК и МГ (табл. 2).

На 4-е сутки от начала применения ЭМЛ (ГС, комбинация ГС+ГДФ) было достигнуто достоверное снижение КФК и МГ на 77.1 и 63.3% соответственно (см. табл. 2).

При анализе полученных данных обнаружены корреляционные связи между процентным соотношением изменения количества МГ и процентным соотношением изменения КФК в плазме крови ($r=0.7437$ по ранговой корреляции Спирмена, $p<0.05$) при лечении с применением сорбента CytoSorb (ГС или комбинация ГС+ГДФ) (рис. 1).

Параллельно с лабораторной динамикой основных показателей РМ нами исследовалось состояние четырехглавой мышцы бедра. Первоначально у больных с высокими цифрами МГ при УЗ-исследовании во всех случаях определялись

стёртость мышечного рисунка, наличие мозаично расположенных гипоэхогенных зон — очагов миолита (некроза) (рис. 2).

По данным компрессионной СЭГ эластичность мышечной ткани была повышена, преобладали высокоэластичные участки, отображающиеся на диагностических изображениях зонами красного и зелёного цветов; по данным СЭГ сдвиговой волны показатель плотности мышечной ткани (далее — показатель ARFI) составил 1.2 ± 0.06 м/с (рис. 3).

При повторном исследовании на фоне снижения уровня МГ, наблюдалось восстановление рисунка мышцы, более чёткое отображение линейных гиперэхогенных тяжистых структур, исчезновение гипоэхогенных очагов. По данным компрессионной СЭГ мы отметили появление участков повышенной плотности синего цвета в структуре прямой мышцы бедра, что свидетельствовало о повышении плотности мышечного во-

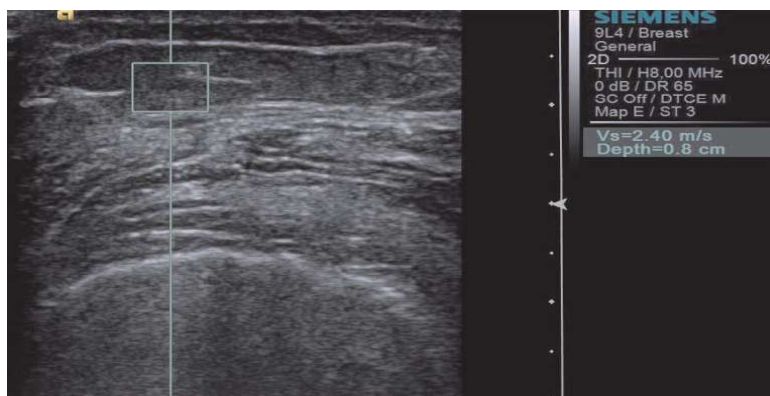


Рис. 3. УЗ-исследование 4-х головной мышцы в острой фазе развития РМ. Соноэластография сдвиговой волны

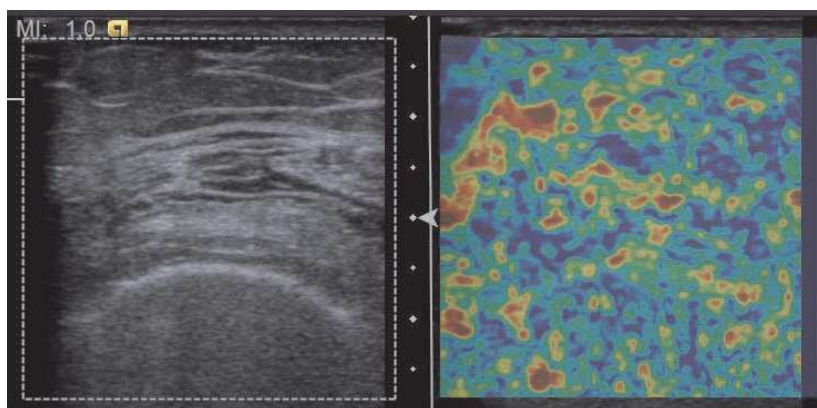


Рис. 4. Контрольное УЗ-исследование на фоне проводимого лечения. Компрессионная соноэластография. Повышение плотности мышечной ткани.

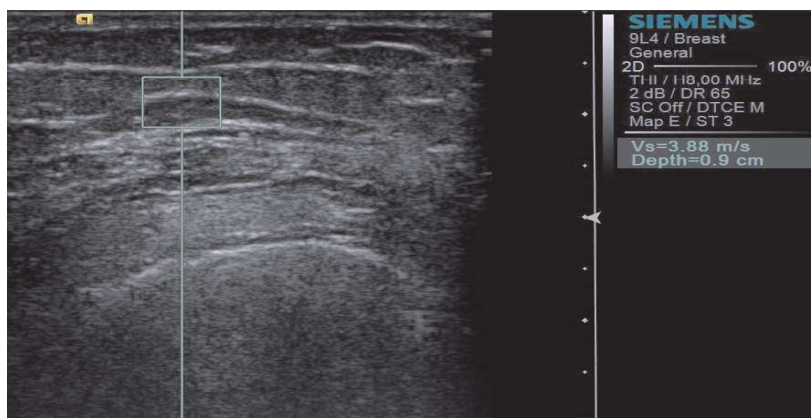


Рис. 5. Контрольное УЗ-исследование на фоне проводимого лечения. Соноэластография сдвиговой волны.

локна и регрессировании явлений некроза мышцы (рис. 4).

Та же тенденция прослеживалась и при выполнении СЭГ сдвиговой волны: показатель плотности повысился с 1.2 ± 0.06 до 2.1 ± 0.08 м/с ($p < 0.05$) (рис. 5). Так как повышение скорости сдвиговой волны характеризует повышение жёсткости (плотности) исследуемой ткани, в данном случае повышение показателя ARFI мы рассматривали как критерий восстановления структуры мышцы и регрессирования некротических изменений в ней.

Анализ публикаций и собственный клинический опыт показывают, что РМ возникает не только в результате травматического повреждения мышц. В настоящее время увеличивается частота РМ и РМ-ассоциированного ОПП у больных, находящихся в критических состояниях в отделениях ОРИТ [3]. На первый взгляд, при отсутствии видимых следов повреждений мышц трудно заподозрить РМ при наличии высоких значений КФК и МГ. В данной работе нами впервые применён метод СЭГ для выявления вероятного источника

РМ и контроля за эффективностью проводимой терапии. Применение CytoSorb как нового метода ЭМЛ у больных РМ достоверному снижению КФК и МГ.

Таким образом, применение CytoSorb в терапии РМ позволяет уменьшить концентрацию циркулирующих токсических субстанций, включая МГ, снизить функциональную нагрузку на физиологическую систему детоксикации, направленную на элиминацию токсинов — для предотвращения развития РМ-ассоциированного ОПП, а УЗ-исследование с СЭГ служит объективным методом оценки эффективности лечения РМ.

Заключение

РМ является хорошо известным заболеванием, связанным с разрушением скелетной мускулатуры. Этиологическими факторами РМ могут быть как травматическое повреждение мускулатуры, так и воздействие вторичных факторов, таких как инфекции, лекарственные препараты и токсины. Хотя причины РМ разнообразны, конечный результат хорошо известен — это развитие РМ-ассоциированного ОПП [3,6].

Классическая триада симптомов включает мышечные боли, мышечную слабость и тёмную мочу. Основными лабораторными маркерами данного состояния являются высокие значения КФК и МГ в сыворотке крови. Однако почти половина больных не предъявляют активных жалоб, как правило, из-за тяжести состояния. В данных случаях УЗИ четырехглавой мышцы бедра позволяет определить причину повышения МГ и КФК в сыворотке крови или развитие РМ-ассоциированного ОПП у больных, находящихся в критическом состоянии. Как видно из представленного клинического примера, проведение УЗИ с использованием методик соноэластографии (компрессионной и сдвиговой волны) позволило установить причину развития РМ и правильно построить лечебную тактику, а также оценить динамику изменения структуры мышц на фоне проводимого лечения.

Основным видом лечения РМ является инфузионная терапия, направленная на предотвращение развития ОПП. В первую очередь речь идёт о растворах кристаллоидов. Применение натрия бикарбоната обосновано патогенетически, хотя не отражено в рекомендациях по лечению РМ.

Возможность применения ЭМЛ у больных РМ включает в себя ГД, ГДФ и ПФ. Основной целью данных видов ЭМЛ является устранение уже имеющих место осложнений или элиминация МГ с целью предупреждения или уменьшения тяжести РМ-ассоциированного ОПП [13-16].

В статье представлена одна из методик ЭМЛ — CytoSorb. Применение CytoSorb как самостоятельно, так и в экстракорпоральном контуре аппарата заместительной почечной терапии является эффективным методом снижения концентрации КФК и МГ, а также восстановления функции почек у больных с РМ-ассоциированным ОПП.

Необходимо отметить, что в настоящий момент не накоплен большой клинический опыт, не проведены многоцентровые рандомизированные исследования, которые позволили бы объективно оценить роль CytoSorb в уменьшении процента развития РМ-ассоциированного ОПП.

Такие УЗ-методики, как компрессионная СЭГ и СЭГ сдвиговой волны, только сейчас начинают занимать своё место в диагностике причин РМ. Согласно полученным нами данным, результаты их применения являются многообещающими, однако в связи с небольшим числом наблюдений их диагностические возможности при данной патологии требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Huerta-Alardín A. L., Varon J., Marik P. E. Bench-to-bedside review: Rhabdomyolysis—an overview for clinicians // *Critical care*. — 2004. — V. 9. — №. 2. — P. 1-12. doi: 10.1186/cc2978.
2. Fernandez W. G. et al. Factors predictive of acute renal failure and need for hemodialysis among ED patients with rhabdomyolysis // *The American journal of emergency medicine*. — 2005. — V. 23. — №. 1. — P. 1-7. doi: 10.1016/j.ajem.2004.09.025.
3. de Lonlay P. et al. Acute rhabdomyolysis // *Neuromuscular Diseases*. — 2015. — V. 5. — №. 1. — P. 10-18. doi: 10.17650/2222-8721-2015-1-10-18.
4. Пасечник И. Н. Окислительный стресс и критические состояния у хирургических больных // *Вестник интенсивной терапии*. — 2004. — Т. 3. — С. 27-31. [Pasechnik I.N. Oxidative stress and critical conditions in surgical patients. *Vestnik intensivnoy terapii*. — 2004. — V.3 — P. 27-31. In Russian].
5. El-Abdellati E. et al. An observational study on rhabdomyolysis in the intensive care unit. Exploring its risk factors and main complication: acute kidney injury // *Annals of intensive care*. — 2013. — V. 3. — №. 1. — P. 8. doi: 10.1186/2110-5820-3-8.
6. Bosch X., Poch E., Grau J. M. Rhabdomyolysis and acute kidney injury // *New England Journal of Medicine*. — 2009. — V. 361. — №. 1. — P. 62-72. doi: 10.1056/NEJMra0801327.
7. Petejova N., Martinek A. Acute kidney injury due to rhabdomyolysis and renal replacement therapy: a critical review // *Critical Care*. — 2014. — V. 18. — №. 3. — P. 224. doi: 10.1186/cc13897.
8. Brown C. V. R. et al. Preventing renal failure in patients with rhabdomyolysis: do bicarbonate and mannitol make a difference? // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. — 2004. — V. 56. — №. 6. — P. 1191-1196. doi: 10.1097/01.ta.0000130761.78627.10.
9. Ольхова Е. Б. и др. Ультразвуковая диагностика рабдомиолиза у ребенка (клиническое наблюдение) // *Радиология-практика*. — 2017. — №. 6. — P. 72-80. [Olkhova E.B. et al. Ultrasonic Appearance of Rhabdomyolysis in a Child (Clinical Observation). *Radiologija-praktika*. — 2017. №. 6 — P. 72-80. In Russian].
10. Scharman E. J., Troutman W. G. Prevention of kidney injury following rhabdomyolysis: a systematic review // *Annals of Pharmacotherapy*. — 2013. — V. 47. — №. 1. — P. 90-105. doi: 10.1345/aph.1R215.

11. Berend K., de Vries A. P., Gans R. O. *Physiological approach to assessment of acid-base disturbances* // *The New England journal of medicine*. — 2015. — V. 372. — №. 2. — P. 195. doi: 10.1056/NEJMr1003327.
12. Ronco C. *Extracorporeal therapies in acute rhabdomyolysis and myoglobin clearance* // *Critical Care*. — 2005. — V. 9. — №. 2. — P. 141. doi: 10.1186/cc3055.
13. Хорошилов С. Е. и др. Экстракорпоральная детоксикация у пострадавших с тяжелой сочетанной травмой // *Общая реаниматология*. — 2009. — Т. 5. — №. 5. — С. 16-19. [Khoroshilov S.Ye. et al. *Extracorporeal Detoxification in Victims with Severe Concomitant Injury*. *Obshchaia reanimatologiya*. — 2009. V.5. №. 5 — P. 16-19. In Russian] doi.org/10.15360/1813-9779-2009-5-16.
14. Poli E. C., Rimmele T., Schneider A. G. *Hemoadsorption with CytoSorb®* // *Intensive care medicine*. — 2019. — V. 45. — №. 2. — P. 236-239. doi: 10.1007/s00134-018-5464-6.
15. Romito F. M. et al. *Treatment of Post-Traumatic Rhabdomyolysis with a Combined Purification Strategy: A Case Report*. // *Blood Purif*. — 2019. — V. 47. №. Suppl_4. — P. 30-31. doi: 10.1159/000500179.