

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научно-исследовательский институт комплексных проблем  
сердечно-сосудистых заболеваний»

На правах рукописи

Рубцов Михаил Сергеевич

**ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТОВ  
ОНЛАЙН-ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ  
ПАЦИЕНТОВ С ВАЗОПЛЕГИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ  
И ОСТРЫМ ПОЧЕЧНЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Шукевич Дмитрий Леонидович

Кемерово – 2023

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	5
ГЛАВА 1 ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ .....	14
1.1 Нарушение гемодинамики и функции почек после кардиохирургических вмешательств.....	14
1.1.1 Основные причины и механизмы полиорганной недостаточности в кардиохирургии.....	14
1.1.2 Роль ишемии и реперфузии в развитии полиорганной недостаточности .....	16
1.1.3 Механизмы острого повреждения почек в кардиохирургии .....	18
1.1.4 Вазоплегический синдром .....	20
1.2 Краткий исторический обзор развития диффузионно-конвекционных экстракорпоральных методов заместительной почечной терапии.....	22
1.2.1 От экспериментальных исследований до клинического применения гемодиализа .....	22
1.2.2 Появление конвективных методов заместительной почечной терапии.....	24
1.2.3 Создание биосовместимых диализных мембран .....	26
1.3 Основные принципы современной заместительной почечной терапии при остром повреждении почек .....	29
1.3.1 Инициация заместительной почечной терапии .....	29
1.3.2 Модальность заместительной почечной терапии.....	30
1.3.3 Доза заместительной почечной терапии .....	32
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	38
2.1 Дизайн исследования .....	38
2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование .....	40
2.3 Гемодинамические измерения с помощью транспульмональной термодилуции .....	42

2.4 Характеристика процедур онлайн-гемодиализа	44
2.5 Статистический анализ	46
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	50
3.1 Распространенность интрадиализной гипотензии при различных вариантах онлайн-гемодиализа в исследуемой популяции пациентов	50
3.1.1 Особенности, связанные с интрадиализной гипотензией при различных вариантах онлайн-гемодиализа, в исследуемой популяции пациентов	51
3.2 Динамика волнометрических параметров при различных вариантах онлайн-гемодиализа в исследуемой популяции пациентов	52
3.2.1 Динамика волнометрических показателей в группе 1	52
3.2.2 Динамика волнометрических показателей в группе 2	55
3.2.3 Динамика волнометрических показателей в группе 3	57
3.2.4 Сравнительная характеристика волнометрических показателей пациентов в группах	60
3.3 Динамика систолического и среднего артериального давления при различных вариантах онлайн-гемодиализа в исследуемой популяции пациентов	62
3.3.1 Сравнительная оценка систолического артериального давления при различных вариантах онлайн-гемодиализа	62
3.3.2 Сравнительная оценка среднего артериального давления у пациентов при различных вариантах онлайн-гемодиализа	64
3.3.3 Внутригрупповая сравнительная оценка динамики систолического, среднего артериального давления и норадреналина при различных вариантах онлайн-гемодиализа	66
3.4 Динамика норадреналина и индекса системного сосудистого сопротивления при различных вариантах онлайн-гемодиализа в исследуемой популяции пациентов	69
3.4.1 Сравнительная оценка динамики норадреналина во время онлайн-гемодиализа	69
3.4.2 Сравнительная оценка динамики индекса системного сосудистого сопротивления во время онлайн-гемодиализа	71

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	74
4.1 Распространенность интрадиализной гипотензии при различных методах заместительной почечной терапии у пациентов с острым повреждением почек .....	74
4.2 Управление гемодинамической стабильностью при использовании интермиттирующих методов заместительной почечной терапии у пациентов с острым повреждением почек.....	75
4.3 Чрезмерная ультрафильтрация и биосовместимость диализной мембраны как факторы, ассоциированные с интрадиализной гипотензией.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	82
ВЫВОДЫ .....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	92
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	94

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Острое повреждение почек (ОПП) – клинико-лабораторный синдром, характеризующийся быстрым (в течение часов или дней) развитием дисфункции органа в результате воздействия ренальных или экстраренальных повреждающих факторов, проявляющийся накоплением азотистых метаболитов в крови, снижением темпа диуреза и нарушениями водно-электролитного и кислотно-основного баланса. «Острое повреждение почек» – понятие, вошедшее в медицинскую практику сравнительно недавно и повсеместно заменившее известный термин «острая почечная недостаточность» [2]. Поскольку острое повреждение почечной паренхимы может быть обусловлено не только ренальными (почечными), но также преренальными и постренальными факторами, англоязычному термину «acute kidney injury» соответствует перевод «острое повреждение почек» [10].

ОПП – часто встречающийся гетерогенный синдром, связанный с многофакторной этиологией (низкий сердечный выброс, сепсис, травматическое хирургическое вмешательство, нефротоксины) и сложными патофизиологическими процессами (гипоперфузия, генерализованная воспалительная реакция), выражающийся в снижении почечной функции [133]. Наличие согласованного определения ОПП [86] стало важным шагом в оценке эпидемиологической распространенности данного синдрома. ОПП встречается у 30–60 % пациентов в критическом состоянии и ассоциируется с высокой летальностью [77], а около 15 % пациентов требуют проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ) [76]. В то время как процент летальности среди пациентов, нуждающихся в ЗПТ, может приближаться к 50 %, легкие и преходящие нарушения функции почек также оказывают независимое влияние на риск преждевременного развития хронической болезни почек [107].

Частота ОПП после кардиохирургических операций может достигать 80 % [135], что является наиболее частым осложнением у взрослых пациентов, перенесших операцию на открытом сердце, а по уровню заболеваемости уступает только септическому ОПП [176]. Кардиохирургически-ассоциированное ОПП является крайне частым и прогностически опасным послеоперационным осложнением, что выражается в увеличении госпитальной летальности в целом. В отсроченной перспективе, кроме хронической болезни почек, имеет место увеличение риска общей смертности, снижение качества жизни и повышение вероятности возникновения неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Кроме всего прочего, развитие ОПП у критических больных кардиохирургического профиля сопряжено с увеличением частоты различных септических осложнений, времени пребывания в стационаре и с ростом долгосрочной летальности в данной когорте пациентов. Причем это не зависит от степени тяжести патологического процесса, поскольку наблюдается и в случае «субклинического» течения [4]. В итоге кардиохирургически-ассоциированное ОПП является серьезной социально-экономической проблемой, так как финансовые государственные затраты не ограничиваются госпитальным периодом. Как правило, требуется дальнейшая специализированная реабилитация пациентов, диспансерное наблюдение, в том числе круглосуточное, с привлечением квалифицированных специалистов [3].

Не вызывает сомнения факт, что у кардиохирургических пациентов развитие органной дисфункции сопровождается гемодинамической нестабильностью разной степени выраженности. Избыточная системная вазодилатация, именуемая вазоплегическим синдромом (ВС), может развиваться у половины пациентов, перенесших кардиохирургические вмешательства. Это форма вазоплегического шока, схожая по своей патофизиологии с септическим, характеризуется сочетанием нормального или увеличенного сердечного индекса (СИ) с низким системным сосудистым сопротивлением, что приводит к гипоперфузии органов. Необходимость в эскалации вазопрессорной поддержки связана с более высокой заболеваемостью и смертностью у данной категории

пациентов [33]. Также развитие вазоплегического синдрома ассоциировано с высоким риском органной дисфункции в том числе ОПП [108].

В настоящее время остается неразрешенным вопрос относительно того, какой из существующих методов ЗПТ наиболее оптимален для лечения критических пациентов с ОПП, в том числе пациентов с нестабильной гемодинамикой, получающих вазопрессоры, так как выводы основаны на низкой и средней степени доказательности проведенных исследований [180]. Возможность безопасного применения интермиттирующих методик у критических пациентов с ОПП изучена недостаточно во многом из-за того, что постоянная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) считается оптимальной модальностью у критических пациентов с нестабильной гемодинамикой [7]. Более убедительная гемодинамическая переносимость является весомым аргументом в пользу выбора ПЗПТ у критических пациентов, поскольку эпизоды артериальной гипотензии в процессе ЗПТ приводят к снижению перфузии почек с дальнейшим ухудшением почечной функции у пациентов с ОПП [155]. Однако интрадиализная гипотензия (ИГ), возникающая во время сеансов ЗПТ у пациентов с ОПП, является самым частым осложнением вне зависимости от используемой модальности и ассоциируется с более высокой внутрибольничной летальностью [47]. Снижение сосудистого тонуса может быть вызвано индукцией выброса цитокинов, биологической несовместимостью диализной мембраны, использованием ацетата в качестве буфера диализирующего раствора, увеличением синтеза оксида азота или недостаточной продукцией эндогенного вазопрессина во время ультрафильтрации. В связи с этим существуют различные стратегии профилактики и терапии ИГ, основанные на влиянии на один или несколько из выше приведенных патогенетических факторов [93]. Исследования в отношении когорты пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих постоянное лечение интермиттирующими методами ЗПТ, дают основания полагать, что применение некоторых способов предупреждения ИГ (например, низкотемпературный диализат с высоким уровнем натрия) позволяет уменьшить вероятность ее возникновения. В то же время современные систематические обзоры исследований об ограничении ИГ у

критических пациентов с ОПП не показывают убедительных преимуществ какого-либо определенного метода [46]. Таким образом, проблема выбора способа ЗПТ, который был бы наиболее полезен и максимально лишен недостатков при применении у пациентов с ОПП, остается открытым, а поиск эффективных способов нивелирования и профилактики ИГ и ее последствий не теряет своей актуальности.

### **Степень разработанности темы исследования**

Накопленные в течение последних 40 лет научные данные не дают однозначного ответа на вопрос, какой из методов ЗПТ является оптимальным для пациентов с ОПП. В настоящее время постоянные и интермиттирующие методы ЗПТ считаются одинаково эффективными с точки зрения их влияния на улучшение выживаемости и сроки восстановления почечной функции, но следует помнить, что данные выводы основаны на низкой степени доказательности проведенных исследований. Предметом обсуждения в современном научном сообществе, как и прежде, остается проблема оптимизации тактики использования ЗПТ у пациентов с ОПП. Это прежде всего касается поиска четких критериев инициации и завершения процедур ЗПТ, применения различных методов и режимов ЗПТ, выбора оптимальных протоколов антикоагуляции. Учитывая существующую неопределенность, необходимы дальнейшие научные изыскания, дополнительная информация о клинической пользе и различии между режимами ЗПТ, по всей видимости, стоит сосредоточиться на конкретных группах пациентов, для которых это было бы наиболее выгодным. Данные обстоятельства определили цель и задачи этого исследования.

### **Цель исследования**

Оценить гемодинамические эффекты и определить оптимальный вариант онлайн-гемодиализа у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегией, требующей вазопрессорной терапии.

## **Задачи исследования**

1. Провести сравнительную оценку параметров системной гемодинамики при проведении онлайн-гемодиализа с использованием диализаторов на основе полисульфона и полиметилметакрилата у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегией, требующей вазопрессорной терапии.

2. Провести сравнительную оценку параметров системной гемодинамики при проведении онлайн-гемодиализа с использованием различной температуры и осмолярности диализирующего раствора у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегией, требующей вазопрессорной терапии.

3. На основании использования метода транспульмональной термодиллюции провести сравнительную оценку показателей гемогидродинамического статуса при различных вариантах онлайн-гемодиализа у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегией, требующей вазопрессорной терапии.

4. На основании использования изученных показателей центральной гемодинамики и гемогидродинамического статуса определить оптимальный вариант онлайн-гемодиализа у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегией, требующей вазопрессорной терапии.

## **Научная новизна**

Научная новизна представленного диссертационного исследования включает в себя впервые поставленные задачи в ранее неисследованной группе пациентов. Новизна связана с известными идеями, но выражается в их углублении, конкретизации, дополнительной аргументации, показе возможного использования в новых условиях, других областях знания и практики.

Впервые описана распространенность интрадиализной гипотензии при стандартной интермиттирующей онлайн-гемодиализации в зависимости от применяемого гемодиализатора, температуры и осмолярности диализата в группе

кардиохирургических пациентов с вазоплегическим синдромом и острым повреждением почек.

Впервые показано, что использование гемодиалитров на основе полиметилметакрилата и моделирование осмолярности охлажденного диализата, сопряжено с более благоприятными исходами за счет обеспечения лучшей гемодинамической стабильности во время онлайн-гемодиалитрации у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегическим синдромом.

Впервые выполнено сравнение различных вариантов онлайн-гемодиалитрации с точки зрения гемодинамических реакций и продемонстрирована безопасность интермиттирующей онлайн-гемодиалитрации с использованием гемодиалитра на основе полиметилметакрилата и моделирование осмолярности охлажденного диализата в группе кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегическим синдромом.

### **Практическая значимость**

Практическая значимость исследования предполагает, что в процессе работы апробированы высокотехнологичные методы и инструменты, получены теоретические выводы, которые могут быть внедрены в клиническую практику отечественных медицинских учреждений для улучшения результатов лечения в данной когорте пациентов.

Продемонстрирована и обоснована целесообразность применения расширенного инвазивного мониторинга гемодинамики (метода транспульмональной термодилуции) как метода, позволяющего детализировать гемодинамический статус пациента и аргументированно подходить к выбору тактики заместительной почечной терапии, тем самым расширены представления о инвазивном гемодинамическом мониторинге у пациентов кардиохирургического профиля с органной дисфункцией.

Показаны и определены клинические особенности (распространенность и закономерности возникновения интрадиализной гипотензии) относительно влияния характеристик гемодиализатора, осмолярности и температуры диализата, на гемодинамическую стабильность у кардиохирургических пациентов с вазоплегией и острым повреждением почек.

Доказано, что использование гемодиализаторов на основе полиметилметакрилата и моделирование осмолярности охлажденного диализата значительно снижает вероятность интрадиализной гипотензии, что позволяет достичь целевых предписаний заместительной почечной терапии у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегией. Результаты, полученные в ходе исследования, дополняют имеющиеся многолетний опыт в данной научной сфере и могут быть использованы в дальнейших систематических обзорах и мета-анализах, касающихся оценки эффективности методов острой заместительной почечной терапии.

Результаты исследования используются в кардиохирургической практике отделения анестезиологии-реанимации Научно-исследовательского института комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, внедрены в учебный процесс на кафедре анестезиологии, реаниматологии, ортопедии, травматологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Проведение онлайн-гемодиализации с использованием гемодиализатора на основе полиметилметакрилата по сравнению с гемодиализатором на основе полисульфона характеризуется достоверно менее негативным влиянием на гемогидродинамический статус у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, нуждающихся в вазопрессорной терапии.

2. Проведение онлайн-гемодиализации с использованием гиперосмолярного охлажденного диализата по сравнению с нормотермическим изоосмолярным диализатом отличается достоверно меньшей частотой развития

интрадиализной гипотензии и сопровождается более стабильными параметрами центральной гемодинамики у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, нуждающихся в вазопрессорной терапии.

3. Проведение онлайн-гемодиализа с использованием гиперосмолярного охлажденного диализата или гемодиализа на основе полиметилметакрилата у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, нуждающихся в вазопрессорной терапии, сопряжено с достижением целевых предписаний заместительной почечной терапии.

4. Проведение онлайн-гемодиализа с использованием гемодиализа на основе полиметилметакрилата является оптимальным вариантом интермиттирующей заместительной почечной терапии у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, нуждающихся в вазопрессорной терапии.

### **Апробация работы**

Основные положения и результаты исследования доложены и обсуждены на 18-й Всероссийской конференции с международным участием «Жизнеобеспечение при критических состояниях» и ежегодной конференции молодых ученых «Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии», 1–2 декабря 2016 г., г.Москва; XI Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», 5–6 октября 2018 г., г.Москва; XII Международной конференции «Актуальные аспекты экстракорпорального очищения крови в интенсивной терапии», 28–29 мая 2021 г., г.Москва.

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ. Среди них 2 статьи в журнале, рекомендованном ВАК РФ, который также входит в библиографическую базу данных Scopus. Кроме того, опубликовано 5 тезисов в сборниках материалов различных научно-практических и международных конференций. Апробация диссертационной работы проводилась на заседании проблемной комиссии НИИ КПССЗ 31 августа 2022 года.

## **Обзор и структура диссертации**

Диссертационная работа изложена на 114 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав (литературного обзора, описания материалов и методов исследования, результатов собственных исследований и обсуждения), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных сокращений и списка используемой литературы. Библиографический список содержит 11 отечественных и 170 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 16 таблицами и 10 рисунками.

## **Личный вклад автора**

Автор участвовал в разработке дизайна исследования и реализовывал все этапы: непосредственно осуществлял проведение процедур онлайн-гемодиафильтрации; выполнял измерения, регистрацию и интерпретацию данных инвазивного гемодинамического мониторинга; статистический анализ полученных данных; написание диссертации, автореферата и публикации результатов в научных журналах выполнены автором лично.

# **ГЛАВА 1. ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК И ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ПОЧЕЧНАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

## **1.1 Нарушение гемодинамики и функции почек после кардиохирургических вмешательств**

### **1.1.1 Основные причины и механизмы полиорганной недостаточности в кардиохирургии**

Когда органы и ткани подвергаются повреждению и травме, в качестве защиты организм инициирует воспалительную реакцию. При особенно тяжелом повреждающем воздействии (или когда травма имеет генерализованный характер) может развиваться системная воспалительная реакция. Это системное воспаление клинически проявляется как синдром системного воспалительного ответа (ССВО) [22]. Характер и причины этих воспалительных реакций были детально изучены в последние десятилетия, в частности это связано с развитием иммунологии и открытием цитокинов. Кардиохирургия и искусственное кровообращение (ИК) тесно связаны с развитием ССВО. Воздействие гипотермии, контакт крови с чужеродной поверхностью контура аппарата искусственного кровообращения (АИК), последствия ишемии и реперфузии (ИиР) из-за пережатия аорты, выброс эндотоксинов, генерируемый вследствие гипоперфузии висцеральных органов, – все это стимулирует воспалительные каскады гуморальных и клеточных реакций [43]. Изначально факт развития полиорганной недостаточности (ПОН) и смерти вследствие ССВО не находил четкого подтверждения, но с более глубоким пониманием молекулярных механизмов иммунной системы было признано, что сильная реакция организма на повреждение может проявляться у пациентов как ССВО, шок и ПОН [52].

Основываясь на текущем понимании проблемы, патогенез ПОН можно представить следующим образом:

- после тяжелой травмы происходит системная внутрисосудистая активация системы комплемента с последующей потерей механизмов контроля;

- активированные продукты системы комплемента вызывают каскад клеточных реакций в эндотелиальных клетках, в результате чего возникает высвобождение провоспалительных медиаторов и повышенная проницаемость сосудов;

- активированные лейкоциты, привлекаемые анафилотоксинами комплемента (C5a и C3a), мигрируют в паренхиму органов и после адгезии на эндотелиоцитах освобождают воспалительные медиаторы, ферменты и свободные радикалы, которые наносят ущерб паренхиматозным клеткам;

- местное производство и активация белков комплемента в комбинации с потерей защиты от опосредованного комплементом лизиса усугубляют степень повреждения ткани;

- взаимодействие с каскадом коагуляции приводит к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и ухудшению микроциркуляции, которая затем увеличивает дисфункцию органов ишемией;

- все события этого порочного круга наконец сливаются в процессы апоптоза и некроза паренхимных клеток с развитием СПОН [139].

В то время как преобладание провоспалительного ответа приводит к ССВО, то противовоспалительная реакция может привести к иммуносупрессии с повышенным риском инфекционных осложнений. Системное воспаление, а также подавление иммунитета, как полагают, играют решающую роль в развитии СПОН [35, 72].

### 1.1.2 Роль ишемии и реперфузии в развитии полиогранной недостаточности

Повреждение в результате ИиР являются важным фактором, определяющим высокую смертность в широком диапазоне патологий, особенно в практике трансплантации органов и в сердечно-сосудистой хирургии. ИиР является актуальной проблемой, оказывая немаловажное влияние на клинические результаты. В результате ИиР происходят изменения энергетического метаболизма клетки, изменения митохондрий и клеточных мембран, инициирование различных форм клеточной смерти, таких как аутофагия, апоптоз и некроз вместе с недавно открытой смешанной формой – некроптозом [145]. Как это ни парадоксально, последующая реоксигинация и восстановление кровотока приводит к еще большему повреждению и развитию ССВО за счет активации нескольких механизмов, среди которых центральную роль играют врожденный и адаптивный механизмы иммунного ответа [181]. Ишемия и реперфузия, как правило, происходит в стерильной среде. Тем не менее в механизмах развития системного воспаления из-за ИиР определяются многие фенотипические параллели в активации иммунного ответа, сходные с воспалительным ответом вследствие инфекции [36]. Toll-подобные рецепторы, играющие ключевую роль в реакциях врожденного иммунитета, опосредующие иммунный ответ на липополисахарид бактерий, были причастны к активации стерильного воспаления при ИиР [36]. Эти рецепторы также могут быть активированы с помощью эндогенных молекул в отсутствие микробных агентов, в частности, в контексте повреждения или гибели клеток, как это имеет место при ИиР [36].

Некроз, характеризующийся набуханием клеток и органелл, с последующим разрывом поверхности мембран и выбросом лизосом и протеаз [78], является частым следствием ИиР. Некротические клетки стимулируют иммунную систему, и это приводит к инфильтрации тканей лейкоцитами с последующим высвобождением цитокинов. Обычно процесс апоптоза считается менее иммуностимулирующим, чем процесс некроза [36]. Однако известно, что внеклеточный выброс АТФ из апоптотических клеток может стимулировать

фагоцитоз [51]. Полиморфноядерные лейкоциты, активация коагуляции и системы комплемента вызывают дальнейшее повреждение. Это приводит к отеку эндотелиальных клеток, потере ими гликокаликса, разрушению цитоскелета, что в свою очередь ведет к утрате эндотелиальных межклеточных контактов и, как следствие, повышенной проницаемости сосудов на уровне микроциркуляции, происходит потеря жидкости в интерстиций [17]. ИиР приводят к активации лейкоцитов, хемотаксису лейкоцитов, адгезии их на эндотелии и последующей трансмиграции в интерстиций. Позже, в интерстиции активированные лейкоциты выделяют токсичные активные формы кислорода, протеазы и эластазы, в результате чего происходит дальнейшая травма с увеличением проницаемости сосудов, отек, блокада микроциркуляции и гибель клеток паренхимы [34]. Также чрезмерная агрегация тромбоцитов и высвобождение ими медиаторов воспаления может усугубить повреждение тканей после ИиР. Активация тромбоцитов может происходить через интегрин-опосредованный путь эндотелиальных взаимодействий [112]. Тромбоциты высвобождают неорганические полифосфаты, полимеры 60–100 фосфатных остатков, которые непосредственно активируют XII плазменный фактор свертывания и, таким образом, функционируют как провоспалительные медиаторы и прокоагулянты [113]. Нарушение проницаемости капилляров вследствие ИиР у человека может привести к дыхательной недостаточности, проявляющейся в гипоксемии и отеке легких, что обусловлено плохой барьерной функцией альвеолярно-капиллярной мембраны [90]. Повышенная проницаемость капилляров после воздействия гипоксии, вызвана снижением уровня цАМФ в эндотелиоцитах [119]. Воздействие ИиР изолированно на какой-либо орган (например, печень) может впоследствии привести к воспалительной активации в других органах, что в конечном счете приводит к СПОН [127]. Остается актуальной необходимость дальнейшего изучения и более точного понимания механизмов молекулярных событий, которые запускаются при ИиР, чтобы использовать это в разработке стратегий предупреждения СПОН.

### 1.1.3 Механизмы острого повреждения почек в кардиохирургии

Большинство пациентов, подвергающихся кардиохирургическим вмешательствам, имеют ряд факторов риска, предрасполагающих к развитию почечной дисфункции, чаще всего к ним относятся пожилой возраст, женский пол, инсулинозависимый сахарный диабет, сердечная недостаточность и хроническое заболевание почек. Повреждающее воздействие ИК и последующие ИиР способствуют развитию ОПП у данной когорты пациентов [107, 8]. К основным механизмам кардиохирургического ОПП относят периоперационную почечную ишемию, реперфузионное повреждение, гемолиз и пигментную нефропатию, окислительный стресс и системное воспаление [118]. Механизмы, влияющие на ОПП в кардиохирургии, еще не до конца изучены. Их можно разделить на три основные группы следующим образом: почечная гипоперфузия (преренальная); воспаление, окислительный стресс; нефротоксические препараты и агенты (ренальные) [44].

Ренальная гипоперфузия является следствием неппульсирующего кровотока во время ИК. Кроме того, во время операции наблюдаются быстрые перепады температуры, что в свою очередь также влияет на почечный кровоток. Последнее может быть скомпрометировано массивной интраоперационной кровопотерей. Операции на открытом сердце часто представляют собой состояние нестабильного сердечного выброса, и поскольку на почки приходится до 20 % сердечного выброса, любое его снижение в конечном итоге ставит под угрозу почечную перфузию [69]. Длительная ишемия почек приводит к острому канальцевому некрозу, так как клетки проксимальных канальцев являются одними из наиболее метаболически активных и, следовательно, очень чувствительными к гипоксии. Внутрисосудистый гемолиз происходит в результате механической травмы эритроцитов вследствие использования вакуума и насосов, контакта крови с воздухом и неэндотелиальными поверхностями при ИК. Свободный гемоглобин, помимо своего прямого нефротоксического действия, подавляет биодоступность оксида азота, что провоцирует нарушение

регуляции экспрессии молекул адгезии и стимуляции адгезии, приводит к вазоконстрикции и агрегации тромбоцитов, тем самым ухудшая микроциркуляцию в почках [172].

Травма вследствие ИиР была описана как наиболее распространенная причина ОПП в кардиохирургии. После завершения ИК ишемическое и реперфузионное повреждение может подавлять накопление клеточной энергии с прямым повреждением митохондрий и уменьшением окислительного фосфорилирования. С другой стороны, ишемическое и реперфузионное повреждение вызывает массовое высвобождение активных форм кислорода. Исследования показали, что региональные различия в почечном кровотоке приводят к ОПП [98]. Это связано с высокими метаболическими потребностями наружного коркового слоя с более низким парциальным давлением кислорода ( $P_{aO_2}$ ) 10–20 мм рт. ст. по сравнению с другими частями почки, что делает его восприимчивым к гипоксическим эпизодам [62].

Длительное ИК индуцирует ССВО, который связан с развитием ОПП у пациентов в кардиохирургии. В мета-анализе 2012 года А. В. Kumar и соавторов проанализировано девять исследований, где из 12 466 пациентов у 756 пациентов развитие ОПП коррелировало с более продолжительным ИК и оказывало значительное влияние на общую смертность [96]. Аналогичным образом Н. Мао и соавторы указали на взаимосвязь ОПП с длительностью времени ИК [105]. Системная воспалительная реакция и активация тромбоцитов ведет к их дегрануляции и адгезии на эндотелии сосудистой стенки, что в свою очередь приводит к всплеску концентрации свободных радикалов, которые после реперфузии гипоксемических тканей еще больше усугубляют клеточное повреждение и стимулируют апоптотические механизмы гибели клетки [179].

Таким образом, развитие ОПП в кардиохирургии ассоциировано главным образом с ИК и индуцированными им последующими патологическими реакциями, клиническая выраженность которых во многом зависит от продолжительности ИК. Гипоксия, чрезмерный иммунный ответ на тканевое

повреждение и последующий иммунный паралич являются основополагающими механизмами развития ОПП.

#### **1.1.4 Вазоплегический синдром**

Вазоплегический синдром, являющийся общепризнанным осложнением послеоперационного периода в кардиохирургии, первоначально был описан W. Gomes и соавторами [65, 66]. Клиническая картина данного состояния напоминает синдром септического шока, при котором наблюдается снижение индекса системного сосудистого сопротивления (ИССС), нормальный или повышенный сердечный индекс (СИ) и выраженная гипотония, требующая введения вазоактивных препаратов. Хотя механизмы до конца не изучены, большинство авторов сообщают о прямой корреляции между высвобождением медиаторов воспаления и последующим тяжелым вазоплегическим синдромом [59, 101, 109]. В настоящее время ВС часто встречается (9–40 %) у кардиохирургических пациентов с предрасполагающими специфическими для пациента факторами риска в сочетании с системной воспалительной реакцией после ИК [41]. Более высокие значения заболеваемости, как правило, обнаруживаются в группах, которые считаются подверженными высокому риску развития вазоплегии, таких как пациенты с левожелудочковой дисфункцией, подверженные переливанию различных компонентов крови, предоперационным использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и гепарина и другими факторами [160, 13, 56].

С патофизиологической точки зрения вазоплегический синдром является результатом сложного воспалительного каскада, происхождение которого многофакторное. Это провоспалительное состояние активирует комплемент, тромбоциты и лейкоциты, которые высвобождают вазоактивные вещества. После ИК нарушение микроциркуляции на фоне вазоплегии может привести к истинной органной недостаточности [154]. Экспрессия индуцибельной NO-синтазы возникает в ответ на провоспалительные факторы. Вызванная воспалительными

цитокинами реакция ведет к избыточной продукции оксида азота, который повышает сосудистые уровни циклического гуанозинмонофосфата, что приводит к вазодилатации. Кроме того, в гладкомышечных клетках сосудов оксид азота активирует аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы, препятствуя поступлению кальция в клетку, тем самым предотвращая сужение сосудов [154]. Последующие эффекты повышенных концентраций оксида азота при вазоплегии усугубляются дефицитом сывороточного вазопрессина. Интересно, что у пациентов после ИК, у которых развивается вазоплегия, уровень вазопрессина оказался еще более подавленным, чем при септических состояниях. Вазопрессин обычно индуцирует сужение сосудов через рецепторы вазопрессина 1 и окситоцина путем повышения внутриклеточного уровня кальция. Кроме того, вазопрессин также модулирует аденозинтрифосфат-зависимые калиевые каналы, сдерживающие NO-индуцированное увеличение циклического гуанозинмонофосфата и усиление сосудистого ответа на катехоламины [16]. Другие специфические механизмы посткардиотомной вазоплегии, вероятно, связаны с патологическим ответом, вторичным по отношению к хирургической травме, ишемическим и реперфузионным повреждением, гемотрансфузией и воздействием чужеродной поверхности экстракорпорального контура аппарата ИК. Все эти процессы приводят к увеличению активных форм кислорода, эндотелинов, оксида азота, тромбоцитарно-активирующих факторов, тромбоксана  $A_2$ , простагландинов, других разнообразных цитокинов и вазоактивных веществ. Эти факторы, вероятно, приводят к синдрому системной воспалительной реакции, что в дальнейшем способствует нарушению сосудистой реактивности [120]. Лактат-ацидоз часто сопутствует этому нарушению микроциркуляции и сопровождается повышенной оксигенацией смешанной венозной крови [5].

Таким образом, посткардиотомный вазоплегический синдром является несомненной причиной осложненного послеоперационного периода, способствует развитию органной дисфункции и повышению летальности при кардиохирургических операциях

## **1.2 Краткий исторический обзор развития диффузионно-конвекционных экстракорпоральных методов заместительной почечной терапии**

### **1.2.1 От экспериментальных исследований до клинического применения гемодиализа**

Заместительная почечная терапия, использование которой в настоящее время спасает жизни миллионов людей, имеет долгую и трудную историю развития. Накопление необходимых знаний для развития ЗПТ началось с древности, продолжалось в Средневековье, получив новый виток в XX веке. Большая часть необходимых знаний была приобретена в конце XIX века. Гемодиализ (ГД) в качестве первого практического средства для замены функции почек начал свое развитие в XX веке. Замещение почечной функции с помощью ГД впервые показало, что жизненно важные функции могут быть заменены искусственным устройством. Отец-основатель диализа шотландский химик Thomas Graham, который в 1861 году обнаружил, что растворенные вещества в коллоидных и кристаллоидных растворах могут быть разделены диффузией через растительный пергамент, используемый им в качестве полупроницаемой мембраны, и назвал это явление как «диализ» [68]. Он сконструировал устройство в виде «обруча» для изучения изменчивости состава биологических жидкостей при прохождении через полупроницаемую мембрану. Экспериментально обосновал закономерности диффузии и осмоса, ставшие классическими и заложившие основы современного гемодиализа [6].

В 1913 году John Abel и его коллеги Leonard Rowntree и В. Turner, спустя почти 50 лет после открытий Грэма, сообщили о первом применении принципов диффузии и доказали с помощью своего метода, что «кровь живого животного может подвергаться диализу вне тела, а затем возвращаться в естественную циркуляцию» [12]. Vividiffusion – аппарат, который они впоследствии назвали «искусственной почкой», стал первым устройством, с помощью которого у собак были удалены существенные количества небелковых азотистых соединений.

Гирудин, полученный из пиявок, Abel впервые использовал в качестве антикоагулянта [128].

Независимо от Abel, Georg Haas провел первый диализ в истории медицины у человека в немецком городе Гисен в 1924 году. Процедура длилась всего 15 минут, а гирудин служил антикоагулянтом. Haas смог разработать диализатор, стеклянный цилиндр, состоящий из U-образных коллодиевых трубок, погруженных в емкость с раствором Рингера. Он провел несколько процедур гемодиализа при уремии в период с 1924 по 1928 год и впервые сообщил о клинических результатах. В 1928 году Haas впервые применил гепарин в процедуре диализа. Из-за отсутствия поддержки со стороны медицинского сообщества Haas был вынужден прекратить многообещающие исследования. Его работа считается настоящей классикой в области экстракорпорального очищения крови [128].

15 лет спустя в городе Кампен, Нидерланды, Willem Johan Kolff (врач) и Hendrik Berk (инженер) сконструировали вращающуюся барабанную искусственную почку с целлофановой мембраной большой площади. В своей статье авторы, ссылаясь на работы предшественников отдают должное достижениям Haas. Таким образом, продолжилась дальнейшая реализация научной идеи [92]. И только в сентябре 1945 года Kolff, работая в чрезвычайно сложных условиях военного времени в Нидерландах, добился первого клинически успешного гемодиализа у пациента-человека [67]. Kolff удалось впервые показать научному сообществу, что его устройство эффективно для лечения уремии у человека. Этот период стал ключевым в развитии гемодиализа, поскольку был осознан её спасительный потенциал [117].

Nils Alwall – шведский ученый, был изобретателем одной из первых практических диализных машин, в 1954 году он модифицировал аппарат Kolff. И его устройство было введено в эксплуатацию по всему миру. Alwall также пропагандировал идею диализотерапии при необратимой почечной недостаточности. К сожалению, его концепция не была воплощена из-за неэффективности предложенного им артериовенозного шунта [177].

9 марта 1960 года Belding Scribner, Wayne Quinton и David Dillard первыми провели в течение 72 часов эффективный гемодиализ через тefлоновые канюли, используемые как долговременный сосудистый доступ на предплечье. После этого пациент получал лечение гемодиализом еще в течение 11 лет. Сам Belding Scribner не предвидел, по его словам, того необычайного влияния, которое этот «благородный эксперимент» оказал на эволюцию гемодиализа. Усилия Scribner и его команды из Сиэтла положили начало эре интермиттирующего гемодиализа [152]. Настоящий прорыв в развитии гемодиализа произошел в 1966 году, когда Michael Brescia совместно с James Cimino, Keith Appel и Baruch Hurwich сообщили об использовании подкожной артериализированной вены в качестве сосудистого доступа. Путем анастомозирования артерии и вены у запястья формировалась артериовенозная фистула, и дилатированная в последующем вена служила надежным постоянным доступом к кровотоку [27].

В последние 30 лет XX века динамичное развитие фундаментальных и клинических исследований совпало с технологическим прогрессом. Наиболее важными достижениями этой эпохи являются: открытие уремических токсинов с молекулярной массой от 500 Да до 50 кДа, достигнутое Carl Kjellstrandt (1975) и Jonas Bergström (1976), и пионерская работа Lee Henderson (1976) о роли конвективного транспорта в диализе. Эти достижения стали отправной точкой для развития биосовместимой процедуры диализа, биосовместимых гемодиализных мембран и повышения эффективности диализа путем конвективного массопереноса – гемофилтрации и гемодиафилтрации. Исследования Frank Gotch по кинетике трансмембранного транспорта низкомолекулярных уремических токсинов, в частности мочевины (1985), привели к разработке концепции расчета «дозы диализа», математически выраженной как  $Kt / V$  [80].

### **1.2.2 Появление конвективных методов заместительной почечной терапии**

С развитием инженерной мысли главной предпосылкой, определившей возможность использования конвективных технологий, стала разработка и

внедрение в практику диализных мембран, более проницаемых для воды и высокомолекулярных соединений. По сравнению с целлюлозными мембранами, применявшимися с начала развития диализных технологий, такие высокопроницаемые мембраны, изготовленные, как правило, из синтетических материалов – полисульфона, полиметилметакрилата, полиакрилонитрила и других, по характеристикам все больше приближаются к клубочковому фильтру естественной почки человека.

В 1967 году после первых опытов применения ультрафильтрации для коррекции гиперволемии и азотемии L. W. Henderson с соавторами опубликовали статью «Очищение крови с помощью ультрафильтрации и замещения жидкостью (диафильтрация)», в которой описали новый метод ЗПТ, основанный на конвекции [71]. Его подробная характеристика под названием «гемодиафильтрация» была представлена в 1975 году [70]. Впоследствии название было изменено на «гемофильтрация». Гемодиафильтрацию (ГДФ) как метод в сегодняшнем понимании впервые предложили H. Leber с соавторами в Германии в 1978 году, когда ими был описан новый метод очищения крови, сочетающий диффузию и конвекцию [99]. Предложенная ими методика, основанная на двухступенчатой фильтрации диализата через специальные фильтры, позволила использовать диализат в качестве субституата – так называемая методика приготовления замещающего раствора «online». В дальнейшем это позволило решить основную проблему конвективных методик: потребность в использовании больших объемов стерильных апиrogenных замещающих жидкостей и более широкое внедрение ГДФ «online».

P. Kramer в 1977 году предложил методику, положившую начало новому направлению в области ЗПТ. В качестве замены гемодиализа, когда его применение было невозможным, им был разработан метод непрерывной артериовенозной гемофильтрации. Это привело к появлению совершенно инновационного метода постоянной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) [94].

Однако некоторое время идея не получила дальнейшего развития из-за проблем с антикоагуляцией и низкой скоростью кровотока в контуре, пока A. Lauer, A. Saccaggi, C. Ronco и другие в 1983 году не описали применение данного метода у тяжело больных пациентов с гемодинамической нестабильностью в условиях отделения интенсивной терапии (ОИТ) [97]. Постоянные артериовенозные методики имели высокую частоту осложнений [165, 18]: инфицирование, образование аневризм, дистальную ишемию, кровотечение, тромбоз, включая ряд технических сложностей (низкую скорость потока, слабую эффективность, продолжительность артериальной канюляции). В связи с этим в дальнейшем от артериального доступа отказались. В течение нескольких лет, непрерывная веновенозная ГФ заменила артериовенозную из-за лучшей производительности и безопасности. Прогресс стал возможным благодаря использованию насосов крови, калибровочных систем управления ультрафильтрацией и двухпросветных венозных катетеров. В конце 1980-х годов уже конкретные машины для ПЗПТ были разработаны и началась новая эра в лечении пациентов в критическом состоянии [161]. Дальнейший прогресс в улучшении клиренса растворенных веществ был сделан путем объединения конвективного принципа ГФ с диффузионным массопереносом. Сегодня эта комбинация стала наиболее эффективной техникой лечения ОПП у больных в критическом состоянии [32].

### **1.2.3 Создание биосовместимых диализных мембран**

Норвежский ученый Frederik Kiil, модернизировав диализатор Skeggs – Leonards, создал прототип плоскопаралельных диализаторов с купрофановой мембраной, которые доминировали и активно применялись в клиниках с начала 1960-х до конца 1990-х годов. Однако к концу 1970-х годов диализаторы из полого волокна с регенерированной целлюлозной мембраной из-за их более эффективного удаления растворенных веществ, особенно с более высокой

молекулярной массой, почти полностью вытеснили диализаторы других конструкций [168].

В настоящее время есть достаточно оснований полагать, что значительные побочные эффекты могут возникать в результате взаимодействия крови с самой мембраной для диализа. Использование мембран из немодифицированной целлюлозы для гемодиализа приводит к мощной активации альтернативного пути комплемента. Комплемент-зависимая активация гранулоцитов во время гемодиализа вызывает дегрануляцию нейтрофилов и высвобождение протеаз, выработку активных форм кислорода и модуляцию молекул адгезии клеток гранулоцитов. На основании результатов проведенных исследований подразумевается, что активация комплемента и гранулоцитов во время гемодиализа может пролонгировать разрешение ОПП. В связи с этим биосовместимость мембран для гемодиализа может быть важным фактором, способствующим благоприятному исходу у пациентов с ОПП, которым требуется ЗПТ [74].

На смену ранее использовавшимся мембранам из регенерированной целлюлозы, которые часто вызывали ранние (анафилактическая реакция), а также отдаленные осложнения (диализный амилоидоз), появились новые – более или менее биосовместимые диализные мембраны. Характерной особенностью этих мембран была различная, в зависимости от их структуры, способность удалять уремические токсины низкой и средней молекулярной массы, в зависимости от заряда на внутренней поверхности мембраны – изменяющаяся биосовместимость. Предполагалось, что биосовместимые мембраны повышают клиническую эффективность диализа, смягчают последствия хронического воспаления, ответственного за большинство долгосрочных осложнений и гемодинамическую нестабильность во время диализа [87]. Первые мембраны для диализа были основаны на целлюлозе, причем купрофан (медьзамещенная целлюлоза) был одним из наиболее часто используемых материалов [37]. Целлюлозные мембраны были недорогими в производстве, но существенным их недостатком являлась иммунореактивность: они вызывали воспалительную реакцию у пациентов через

активацию комплемента [57], производство супероксида нейтрофилов и индукции цитокинов (таких как интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли) [131]. Их комплементарные и лейкоцитарные активирующие характеристики были отнесены к большому количеству гидроксильных групп в структуре природного биополимера. Поэтому следующим шагом стала разработка модифицированных целлюлозных мембран, в которых химическое замещение гидроксильных групп реализовывалось с помощью ацетата – в виде ацетата целлюлозы, диацетата и триацетата. Это позволило получить более проницаемые мембраны, особенно с триацетатом целлюлозы, но не решило полностью проблему смягчения воспалительной реакции организма. Переход на производство мембран из синтетических материалов, таких как полиамид, полиметилметакрилат, полисульфон и полиакрилонитрил, был направлен на улучшение биосовместимости, то есть низкий уровень индукции медиаторов воспаления, опосредованный контактом крови с мембраной [178].

В 1993 году в Кенигсвинтере (Германия) была проведена консенсусная конференция по биосовместимости для обсуждения растущей обеспокоенности и неопределенностей в отношении последствий, терминологии и оценки биосовместимости с точки зрения существующих тенденций экстракорпорального очищения крови [91]. Признание проблем биологической несовместимости искусственных материалов привело к значительному улучшению устройств и технологий для экстракорпорального очищения крови [42]. Это также в последующем привело к разработке фундаментальных европейских рекомендаций, которые касались пяти различных аспектов, относящихся к биосовместимости во время гемодиализа [88].

Исторически сложилось так, что проблемы биосовместимости были в основном сосредоточены вокруг предотвращения свертывания крови в экстракорпоральном контуре с использованием антикоагулянтов без увеличения риска кровотечений у некоторых пациентов. Позже в центре внимания оказалось явление активации комплемента и связанные с ним реакции лейкопении и гиперчувствительности. Хотя клиническую значимость последнего еще предстоит

убедительно продемонстрировать, современные данные до сих пор указывают на нежелательный характер этих событий и необходимость их предотвращения [26].

### **1.3 Основные принципы современной заместительной почечной терапии при остром повреждении почек**

#### **1.3.1 Инициация заместительной почечной терапии**

На сегодняшний день определение момента инициации ЗПТ у больных с ОПП было признано одним из главных приоритетов в этой области исследований. В современной практике решение о начале ЗПТ при абсолютных показаниях (внеклеточная перегрузка жидкостью, азотемия, гиперкалиемия, тяжелый метаболический ацидоз) не вызывает сомнений. Клиницисты при отсутствии абсолютных показаний, как правило, склонны отсрочить начало ЗПТ, когда еще сохраняется надежда, что функция почек восстановится при консервативном лечении и не стоит подвергать пациента рискам ЗПТ [54]. Существует также опасение, что само по себе проведение ЗПТ может угрожать восстановлению функции почек и способствовать прогрессированию хронической дисфункции [174]. Оптимальные сроки терапии у пациентов без абсолютных показаний продолжают быть предметом обсуждения [125]. Вопрос о том, когда начинать ЗПТ у пациентов с ОПП, дискутируется столько же долго, сколько ГД используется в клинической медицине [163]. Трудности относительно оптимальных сроков начала поддержки почек при ОПП происходят в значительной степени от неопределенности в прогнозировании того, когда функция почек восстановится и восстановится ли без ЗПТ. Систематический обзор и мета-анализ исследований, проведенный Karvellas с соавторами, сравнивающих раннее и позднее начало ЗПТ, опубликованных в период с 1985 по июль 2010 года, включал 15 исследований (2 рандомизированных, 4 проспективных, 9 ретроспективных). Сделанный вывод о том, что раннее начало

ЗПТ больным в критическом состоянии с ОПП может иметь благоприятное влияние на выживаемость, основан на гетерогенных исследованиях различного качества и только двух рандомизированных исследованиях. Авторы заключают, что при отсутствии новых доказательств от соответствующим образом структурированных рандомизированных исследований, определенных рекомендаций по лечению не может быть сделано [84]. Тем не менее хотя раннее начало ЗПТ не очевидно связано с выгодой, отсрочка ЗПТ связана с более высокой смертностью и увеличением пребывания в ОИТ [175, 100, 40]. Некоторые достаточно крупные систематические обзоры и мета-анализы исследований делают вывод о преимуществах раннего начала ЗПТ в снижении смертности по сравнению с поздним у больных с ОПП [175, 158]. На основании этих данных в настоящее время не может быть дано никаких четких указаний относительно того, когда необходимо инициировать ЗПТ. Несмотря на индивидуальные ограничения, исследования, похоже, указывают на предпочтительно раннее начало ЗПТ. Однако термины «ранняя» и «поздняя» ЗПТ являются субъективными, поскольку начало ЗПТ можно связать с другими факторами, а не с абсолютными уровнями мочевины и креатинина или с объемом диуреза.

### **1.3.2 Модальность заместительной почечной терапии**

За последние 30 лет использование ПЗПТ и различных форм интермиттирующей заместительной почечной терапии (ИЗПТ) в управлении критически больных пациентов с ОПП резко возросло. Пролонгирование продолжительности ИЗПТ при одновременном снижении скорости клиренса растворенных веществ и чистой ультрафильтрации (SLED) основано на более лучшей переносимости у гемодинамически нестабильных пациентов. В настоящее время не известно, связан ли данный подход с лучшими клиническими результатами, в том числе улучшением выживаемости и восстановлением функции почек. С. Vinsonneau с соавторами, проводившие крупнейшее многоцентровое

исследование Hemodiafe на 360 пациентах в 21 отделении интенсивной терапии во Франции, представили данные, свидетельствующие о том, что лечение пациентов с ОПП на фоне СПОН можно проводить с помощью интермиттирующего гемодиализа. 60-дневная выживаемость и восстановление функции почек не различались в сравниваемых группах [173]. Несколько систематических обзоров и мета-анализов, сравнивая выбор модальности при лечении ОПП, также не определили различий между ними относительно летальности и восстановления функции почек [126, 136, 15]. Некоторые исследования также показали, что ПЗПТ дороже по стоимости, чем ИЗПТ [126], и что ПЗПТ является более эффективной для достижения отрицательного баланса жидкости у критических пациентов [24]. На основании этих данных консорциум Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) рекомендует использовать в лечении ОПП как ПЗПТ, так и ИЗПТ, отдавая предпочтение ПЗПТ у гемодинамически нестабильных пациентов [85]. Дополнительной поддержкой той точки зрения, что интермиттирующие и постоянные методы ЗПТ могут считаться эквивалентными у пациентов в критическом состоянии, является исследование канадских ученых CONVINT. Это проспективное рандомизированное контролируемое исследование не выявило статистически значимых различий между исследуемыми методами лечения относительно смертности, восстановления почечной функции и 14-дневной выживаемости после ЗПТ [148]. Вопрос относительно преимущества конвективных методов над диффузионными предполагает лучшее очищение от молекул размером более 1000 Дальтон. Объединенные данные нескольких рандомизированных испытаний свидетельствуют, что ГФ увеличивает клиренс среды крупных молекул без улучшения клинических результатов, также ГФ может сократить срок службы фильтра и является более дорогостоящей процедурой [61]. Продолжаются дискуссии относительно данных, что первоначальное лечение ИЗПТ может быть связано с более частым формированием диализозависимости, чем при использовании ПЗПТ [150, 174]. Соответственно, первоначальное использование ПЗПТ является более экономически эффективным у пациентов с ОПП по

сравнению с первоначальным проведением ИЗПТ за счет уменьшения степени долгосрочной диализозависимости в последующем [55]. Тем не менее эта находка во многом опирается на данные из наблюдательных исследований, потенциально подверженных предвзятости распределения, следовательно, необходимы дальнейшее высококачественные исследования.

### 1.3.3 Доза заместительной почечной терапии

Существующая парадигма в оценке достаточности ЗПТ с помощью кинетики мочевины послужила основой для большинства клинических испытаний. Однако моделирование интенсивности ЗПТ исключительно на основании клиренса мочевины не дает полной оценки адекватности терапии, так как не учитывается клиренс растворенных веществ с более высокой молекулярной массой и, что еще более важно, управление объемом внеклеточной жидкости.

Оценка дозы интермиттирующего ГД наиболее часто основана на определении процента уменьшения мочевины (urea reduction ratio URR) или фракционном клиренсе мочевины, выраженном в  $Kt / V$  мочевины [38, 73, 83]. Существуют некоторые ограничения для их использования в оценке дозы ЗПТ при ОПП. Это основано на предположении о том, что преддиализный волемический статус и азотистый баланс у пациентов в терминальной стадии хронической почечной недостаточности остаются относительно стабильными в течение повторяющихся циклов диализных процедур, в отличие от критически больных пациентов с ОПП, часто пребывающих в состоянии гиперметаболизма с отрицательным азотистым балансом [73]. Кроме того, изменения регионального кровотока у гемодинамически нестабильных пациентов может привести к нарушению равновесия в распределении мочевины между клеточным и внеклеточными пространствами организма, в связи с чем оценка дозы ЗПТ с использованием однопулового  $Kt / V$  искажается [82]. Наконец, объем распределения мочевины изменяется при ОПП в связи с переизбытком общей

воды тела, что еще более усложняет оценку кинетики мочевины [75, 79]. Несмотря на данные ограничения и отсутствие других превосходящих показателей, URR и  $Kt / V$  удовлетворительно применяются для количественной оценки дозы ЗПТ у тяжелобольных пациентов с ОПП [82, 83]. Один из ретроспективных анализов пациентов с ОПП показал, что пациенты с промежуточной степенью тяжести заболевания имеют преимущество в выживаемости с URR >58 % ( $Kt / V$  мочевины >1) [122].

При определении дозы ПЗПТ также обычно используется оценка кинетики мочевины. Клиренс мочевины ПЗПТ можно рассчитать как отношение между концентрацией растворенного вещества в эффлюенте и плазме, умноженной на скорость эффлюента. Хотя механизм элиминации при ГФ (конвекция) и ГД (диффузия) различен, в обычных условиях соотношение концентраций мочевины в эффлюенте и крови близко к единице [30, 167]. Таким образом, малый клиренс мочевины, примерно равный потоку эффлюента, позволяет выражать дозу ПЗПТ как объем эффлюента в единицу времени, нормированной к массе тела. Важно также понимать, что предилюция во время ГФ или ГДФ будет снижать концентрацию растворенных веществ, поступающих в гемофильтр, что уменьшит клиренс на 15–20 % [30]. Кроме того, установление равновесия растворенных веществ между эффлюентом и кровью может снижаться со временем вследствие тромбирования мембраны гемофильтра [39].

Первоначальное исследование оценки интенсивности ПЗПТ проводила группа ученых под руководством С. Ronco в г. Виченца, Италия [142]. В этом исследовании 425 пациентов, перенесших продленную вено-венозную гемофильтрацию, с постдилюцией лактатного замещающего раствора, были рандомизированы на три группы с дозой 20, 35 и 45 мл/кг/час. Все пациенты получали по меньшей мере 85 % от назначенной дозы. В группе пациентов, получающих дозу 20 мл/кг/час, был зафиксирован значительно более низкий процент выживаемости (41 %) на 15-й день после прекращения ПЗПТ по сравнению с группами, которые получили 35 мл/кг/час (57 %) или 45 мл/кг/час (58 %). В другом одноцентровом исследовании Saudan с соавторами сравнили

влияние увеличения клиренса малых молекул при ГДФ за счет дополнительного потока диализата с ГФ [147]. Выживаемость пациентов, получивших более высокую дозу, за счет дополнительного потока диализата была примерно в два раза выше на 28-й и 90-й день исследования. В отличие от этого три других исследования, оценивающих интенсивность ПЗПТ, не продемонстрировали никакого влияния повышенной дозы на выживаемость [25, 164]. В настоящих исследованиях у больных в критическом состоянии с олигурическим ОПП большие объемы ультрафильтрации с замещением в постдилюцию или раннее начало гемофильтрации не влияли на выживаемость и восстановление функции почек.

В самое крупное многоцентровое рандомизированное исследование RENAL (The Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level) были включены 1 508 пациентов из 35 отделений интенсивной терапии Австралии и Новой Зеландии за период с декабря 2005 по ноябрь 2008 года [138]. Случайным образом взрослые пациенты в критическом состоянии с ОПП были распределены на две группы, где проводилась ПЗПТ с дозами 40 мл/кг/ч и 25 мл/кг/ч. Оценивалась смертность в течение 90 дней после рандомизации. Сделан вывод, что лечение критических больных с ОПП более высокой дозой ПЗПТ не приводит к снижению 90-дневной смертности.

На сегодняшний день нет ни одного проспективного исследования, сравнивающего различные дозы ИГ (например,  $Kt / V$ ) у больных с ОПП. Единственное исследование оценило влияние ежедневного ГД в сравнении с интермиттирующим ГД, проводимым через день при одинаковом  $Kt / V$  за процедуру [149]. В этом одноцентровом исследовании Schiffл с соавторами разделили 160 критически больных пациентов на группу ежедневного ГД и группу больных, которым ГД проводился через день. Целевая предписанная доза  $Kt / V$  за сеанс была 1,2 в обеих группах. Однако фактически доставленное  $Kt / V$  было только  $0,94 \pm 0,11$  в группе гемодиализа, проводимого через день, и  $0,92 \pm 0,16$  – в группе ежедневного гемодиализа. Смертность на 14-й день после последнего сеанса диализа была значительно ниже у пациентов, получавших

ежедневный ГД, по сравнению со второй группой больных (28 % против 46 %,  $p = 0,01$ ). Восстановление функции почек также произошло быстрее в группе ежедневного гемодиализа, чем в группе ГД через день ( $9 \pm 2$  дня против  $16 \pm 6$  дней,  $p = 0,001$ ). Учитывая высокий процент уремических осложнений, в том числе сепсиса, желудочно-кишечные кровотечения и изменения психического статуса, наблюдаемого в альтернативной группе, было высказано предположение, что это исследование показало ожидаемую опасность, связанную с недостаточной дозой ЗПТ, а не пользу увеличенной дозы [23].

В двух недавних мета-анализах рассмотрен вопрос об интенсивности ЗПТ при ОПШ. После объединения данных 8 и 12 исследований не было обнаружено статистически значимой пользы более интенсивной дозы ЗПТ [81, 171]. Мета-анализ Van Wert и соавторов показал, что более интенсивная ЗПТ была связана с относительным риском смерти 1,02 (95 % CI 0,85–1,23) по сравнению с менее интенсивной терапией в подгруппе пациентов с сепсисом [171]. Оба анализа наблюдали значительную статистическую гетерогенность между исследованиями.

Имеющиеся на сегодня данные не подтверждают гипотезу, что усиление интенсивности ЗПТ у пациентов с ОПШ улучшает выживаемость. Потенциальное преимущество от более высокой интенсивности в плане эффективной коррекции уремии нивелируется возможными осложнениями терапии. Более активная ЗПТ была связана с гипофосфатемией, гипокалиемией и другими электролитными нарушениями. Гипофосфатемия может привести к слабости дыхательной мускулатуры и увеличению времени зависимости от респиратора, а также острому некрозу скелетных мышц, нарушению функции сердца и нарушению фагоцитарной функции с повышением риска инфекции. Гипокалиемия может вызвать сердечные аритмии, хотя это не было очевидным ни в одном из исследований. Активизация ЗПТ может также повлиять на нутритивный статус. Аминокислотные и белковые потери при ЗПТ значительны, начиная от 7 до 50 г / день. Увеличение интенсивности почечной поддержки может удвоить или утроить количество аминокислотных или белковых потерь [31]. Кроме того, потери микроэлементов также будут

увеличены в течение более интенсивной ЗПТ. Наконец, увеличение интенсивности ЗПТ также будет приводить к повышению клиренса лекарственных препаратов. Многие из антимикробных препаратов значительно удаляются при ЗПТ за исключением нескольких препаратов (ванкомицин, аминогликозиды). Субтерапевтические концентрации могут негативно повлиять на результаты у критически больных пациентов, особенно тех, у которых почечная недостаточность связана с сепсисом.

Существует гипотеза, что модуляция провоспалительных цитокинов у пациентов с ОПП на фоне сепсиса может быть полезна [143]. Небольшие исследования показали, что применение высокообъемной гемофильтрации (45 мл/кг/ч) полезно при ССВО, это проявляется уменьшением потребности в вазопрессорах [132]. Таких преимуществ не было отмечено ни в одном из проведенных крупных исследований, таких как RENAL или ATN, где не продемонстрирована выгода от применения более интенсивной ЗПТ у септических больных [19, 124]. Как следствие, рекомендуется в настоящее время доза в диапазоне от 20 до 30 мл/кг/час для ПЗПТ. Это наблюдение не означает, что отдельные пациенты не могут извлечь выгоду от применения более высокой интенсивности, когда имеет место гиперкатаболизм или сепсис [144].

Актуальным предостережением в оценке интенсивности ЗПТ при ОПП является признание того, что все исследования на сегодняшний день оценивают интенсивность терапии на основе кинетики мочевины. Как обсуждалось ранее, этот подход не дает исчерпывающей оценки дозы ЗПТ, особенно в условиях ОПП. Кинетический профиль малых молекул, таких как мочевина, отличается от веществ с более высоким молекулярным весом, чей клиренс гораздо больше зависит от продолжительности лечения. Важность того, что более длительная процедура ГД эффективней при лечении уремии, также была отмечена. Это связано с более лучшей элиминацией токсинов из клеточного и интерстициального пространств [53]. Вполне вероятно, что продолжительность

сеанса ГД может сыграть роль в изменении результатов, и этому необходима систематическая оценка.

Несмотря на надежду, что более высокая доза ЗПТ могла бы улучшить результаты лечения при ОПП, клинические испытания не смогли продемонстрировать от этого какую-либо пользу. Признавая, что URR и  $Kt / V$  не может быть идеальным в оценке дозы ЗПТ при ОПП в отсутствие любой другой утвержденной меры, они остаются наилучшим доступным методом мониторинга. Определение дозы интермиттирующего ГД на основе кинетики мочевины было одобрено в клинических руководствах, разработанных на международной согласительной конференции специальным комитетом по ОПП [28] и группой KDIGO [85].

Смертность от ОПП остается неприемлемо высокой. Хотя первоначальные исследования показали значительное улучшение выживаемости при интенсификации ЗПТ, последние крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования показали, что это не так. Поэтому в настоящее время есть необходимость продолжать исследовать эффективность различных стратегий лечения для улучшения результатов.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Дизайн исследования

В проспективное рандомизированное исследование были включены 90 пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными клапанными пороками, перенесших вмешательство в условиях ИК на базе кардиохирургической клиники ФГБНУ «НИИ КПССЗ» г. Кемерово, Россия, в течение 2014–2019 годов.

Исследование утверждено локальным этическим комитетом НИИ КПССЗ в полном соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации. Письменное информированное согласие на возможное включение в исследование было получено от всех пациентов при предоперационном осмотре.

Для всех исследуемых пациентов было характерно развитие вазоплегического синдрома [65, 66] и полиорганной дисфункции, включая ОПП (критерии KDIGO [89]), что потребовало проведения ЗПТ.

Критериями включения в исследование являлась совокупность нижеперечисленных признаков:

- пациенты со средним АД  $< 60$  мм рт. ст., нуждающиеся в вазопрессорной поддержке норадреналином, и СИ  $> 2,4$  л/мин/м<sup>2</sup>;
- пациенты с органной дисфункцией, включая 2-ю стадию ОПП по классификации KDIGO (диурез  $< 0,5$  мл/кг/ч в течение  $\geq 12$  часов или 2,0–2,9-кратное увеличение сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем на протяжении 7 дней).

Критерии исключения:

- пациенты без развития ОПП в послеоперационном периоде;
- пациенты с показателями СИ  $< 2,4$  л/мин/м<sup>2</sup>, состояние которых потребовало инотропной поддержки одним или сочетанием нескольких кардиотоников (адреналин, добутамин, допамин, левосимендан);
- анурия, требующая постоянного контроля волемического статуса;

– продолжающееся кровотечение.

Всем пациентам при протезировании / пластике клапанов сердца и большинству пациентов при аортокоронарном шунтировании интраоперационно анестезиологом катетеризировалась легочная артерия флотационным катетером Сван-Ганца, с помощью которого проводилась оценка параметров центральной гемодинамики и соответствие пациента критериям включения. В дальнейшем для контроля волюметрических параметров внутрисосудистых и внесосудистых компартментов организма методом транспульмональной термодилуции (ТПТД) применяли монитор PiCCOplus (PULSION Medical Systems, Германия). До инициации ЗПТ для проведения мониторинга под ультразвуковым контролем катетеризировали бедренную артерию катетером 5 Fr Pulsioath (Pulson Medical Systems, Германия). Инициация ЗПТ проводилась не ранее 12 ч после окончания кардиохирургической операции. В ближайшем послеоперационном периоде все пациенты находились на продленной искусственной вентиляции легких, получали вазопрессорную терапию норэпинефрином и инфузионно-трансфузионную терапию в соответствии с клинической потребностью. Тяжесть послеоперационной ПОН оценивали с помощью шкалы SOFA [58].

Процедура рандомизации проводилась непосредственно перед проведением онлайн-ГДФ. Включение каждого нового пациента, который соответствовал критериям включения, в одну из исследуемых групп проводилось последовательно в порядке простой очередности до того момента пока выборка не составила 30 человек в каждой группе.

Пациенты были распределены на следующие исследуемые группы:

– группа 1,  $n = 30$ , – онлайн-ГДФ проводилась с использованием изоосмолярного диализата ( $Na - 140$  ммоль/л,  $t - 37$  °C) и гемодиализатора из модифицированного ПС FX800 (Fresenius Medical Care, Германия);

– группа 2,  $n = 30$ , – онлайн-ГДФ проводилась с использованием охлажденного гиперосмолярного диализата ( $Na - 150$  ммоль/л со ступенчатым снижением на 2–3 ммоль/час до 140 ммоль/л,  $t - 35$  °C) и гемодиализатора из модифицированного ПС FX800 (Fresenius Medical Care, Германия);

– группа 3, n = 30, – онлайн-ГДФ проводилась с использованием изоосмолярного диализата (Na – 140 ммоль/л, t – 37 °С) и гемодиализатора на основе ПММА, ВК-2.1Р (Toray Medical Co. Ltd., Токио, Япония). Исследуемая группа 1 была группой сравнения, поскольку использование полисульфонового гемодиализатора и изоосмолярного диализата является «золотым стандартом» при проведении интермиттирующей ЗПТ.

## **2.2 Характеристика пациентов, включенных в исследование**

Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы в плановом порядке. Информация о распределении пациентов в зависимости от пола, возраста, характера перенесенных операций и коморбидного фона представлена в таблице 1. Статистический анализ не показал достоверных различий относительно возраста, пола, индекса массы тела, площади поверхности тела пациентов, длительности ИК и интраоперационной кровопотери. Следуя критериям включения и исключения, для исследования были отобраны 68 мужчин (75,6 %) и 22 женщины (24,4 %).

Общий коморбидный фон в группах исследования определял достаточно высокую оценку по шкале EuroSCORE II [115], что говорит о высоком риске внутрибольничной смертности у данной когорты пациентов. Последовательная оценка дисфункции органов у пациентов по шкале SOFA также подчеркивает тяжесть их состояния. Всем пациентам были проведены вмешательства с продолжительным периодом ИК (более 120 мин.). В течение 24 ч послеоперационного периода отмечалось развитие вазоплегического синдрома. Вазоплегический синдром является распространенным проявлением гемодинамической нестабильности в практике кардиоторакальной хирургии и отличается состоянием низкого системного сосудистого сопротивления при нормальном или повышенном значении СИ. В данном исследовании клиническое подтверждение вазоплегического синдрома у всех пациентов основывалось на

наличии низкого АД<sub>ср</sub> <60 мм рт. ст. и СИ >2,4 л/мин/м<sup>2</sup> и ассоциировалось с развитием полиогранной дисфункции, включая ОПП.

Частота развития олигурии была наибольшей в группе 3 (37 %) и наименьшей – в группе 2 (10 %).

Таблица 1 – Клиническая характеристика исходного состояния исследуемых пациентов

Показатель	Группа 1 (n =30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)	p
Мужской пол, n (%)	27 (90)	22 (73)	19 (63)	0,054
Возраст, лет*	62,07±4,19*	63,4±3,5*	63,77±3,99*	0,216
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,27±4,64*	29,03±4,21*	29,86±4,86*	0,772
Площадь поверхности тела, м <sup>2</sup>	2,0±0,18*	2,0±0,21*	2,03±0,24*	0,828
Аортокоронарное шунтирование, n (%)	17 (57)	15 (50)	16 (53)	0,451
Операции по протезированию / пластике клапанов сердца, n (%)	13 (43)	15 (50)	14 (47)	0,095
Длительность пережатия аорты, мин	126,17±4,72*	128,6±8,71*	130,93±9,58*	0,073
Интраоперационная кровопотеря, мл	624,33±51,84*	619±86,32*	644,67±49,32*	0,274
Олигурия, n (%)	3 (10)	8 (27)	11(37)	0,015
SOFA, балл	11,8±2,1*	10,3±1,6*	12,1±1,8*	0,301
EuroSCORE II, балл	5,11±2,48*	4,77±1,84*	5,39±2,43*	0,572

Примечание. EuroSCORE (European System for Cardiac Operative Risk Evaluation) – шкала оценки периоперационного риска кардиохирургических операций; SOFA – Sequential Organ Failure Assessment – шкала динамической оценки органной дисфункции. \* Значения выражены как M ± SD – Mean; Standard Deviation.

Кроме периферической вазодилатации, требующей вазопрессорной поддержки, у всех пациентов наблюдали метаболический ацидоз, интерстициальную перегрузку жидкостью вследствие повышенной проницаемости капилляров.

Все вовлеченные в исследование получали надлежащее многокомпонентное лечение, основными составляющими которого были искусственная вентиляция лёгких, вазопрессорная поддержка (норадреналин), инфузионная и трансфузионная терапия, антикоагулянты, антибактериальные препараты.

### **2.3 Гемодинамические измерения с помощью транспульмональной термодилуции**

У каждого пациента инвазивно с использованием монитора PiCCOplus (Pulsion Medical Systems, Германия) регистрировались следующие гемодинамические показатели: систолическое артериальное давление ( $АД_{\text{сист}}$ ), диастолическое и среднее артериальное давление ( $АД_{\text{ср}}$ ), сердечный индекс (СИ), индекс глобального конечно-диастолического объема (ИГКДО), индекс внесосудистой воды легких (ИВСВЛ), индекс системного сосудистого сопротивления (ИССС). Измерение СИ, ИГКДО, ИВСВЛ проводилось в периоды гемодинамической стабильности до и сразу после завершения сеанса онлайн-ГДФ, регистрировались после расчета среднего значения от трех измерений.  $АД_{\text{сист}}$ ,  $АД_{\text{ср}}$ , ИССС и дозировки норадреналина регистрировали до процедуры и в течение каждого часа до ее завершения. Термодилуция осуществлялась путем трехкратного введения 15 мл охлажденного до 4 °С раствора 0,9 % натрия хлорида через центральный венозный катетер 8F, установленный во внутреннюю яремную или подключичную вену, также используемый для введения лекарственных препаратов и инфузионных сред. Снижение  $АД_{\text{сист}}$  менее 90 мм рт. ст. во время сеанса расценивалось как эпизод

ИГ и требовало коррекции путем увеличения дозировок норадреналина, использования инфузионного болюса и уменьшения скорости ультрафильтрации. Значения измеряемых параметров представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Нормальные значения измеряемых воллюметрических параметров и формулы расчета показателей центральной гемодинамики

Показатель	Формула расчета	Нормальное значение
$АД_{\text{сист}} / АД_{\text{диаст}}$ , мм рт. ст.	Непосредственное измерение $АД_{\text{сист}}$ и $АД_{\text{диаст}}$	130–90/90–60
$АД_{\text{ср}}$ , мм рт. ст.	По пульсовой кривой	70–90
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	СВ / ППТ	2,4–4,2
ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	$ИГКДО = (ВГТО - ЛТО) / ППТ$	680–800
ИВСВЛ, мл/кг	$ИВСВЛ = (ВГТО - ВГОК) / МТ$	3,0–7,0
ИССС, дин·с·см <sup>-5</sup> /м <sup>2</sup>	$ИССС = 80 \times (АД_{\text{ср}} - ЦВД) / СИ$	1200–2000

Примечание.  $АД_{\text{сист}}$  /  $АД_{\text{диаст}}$  /  $АД_{\text{ср}}$  – артериальное давление систолическое / диастолическое / среднее, СВ – сердечный выброс, СИ – сердечный индекс, ИГКДО – индекс глобального конечно-диастолического объема, ЛТО – легочный термальный объем, ИВСВЛ – индекс внесосудистой воды легких, ИССС – индекс системного сосудистого сопротивления, ВГОК – внутригрудной объем крови, ВГТО – внутригрудной термальный объем, МТ – масса тела, ППТ – площадь поверхности тела.

## 2.4 Характеристика процедур онлайн-гемодиафильтрации

Онлайн-ГДФ проводилась на аппарате Fresenius 5008 (Fresenius Medical Care, Германия) и была единственным методом ЗПТ у всех исследуемых. Антикоагуляция поддерживалась внутривенным введением нефракционированного гепарина (B|Braun, Германия) под контролем активированного времени свертывания (аппарат АСТ Plus, Medtronic, США), целевой уровень последнего составлял 180–200 сек. Дозы гепарина составляли 5–10 МЕ на 1 кг массы пациента в час. Поток крови составил 250 мл/мин, поток диализата – 500 мл/мин. Автоматический расчет подачи субституата осуществлялся в режиме постдилюции (в среднем 68 мл/мин – 49 мл/кг/час). Целевая доза  $Kt / V$  – 1,2 в режиме аппаратного мониторинга доставленной дозы. Использовался кислотный концентрат для гемодиализа AC-F 313/1 и сухой бикарбонатный концентрат BIBAG 900 г (Fresenius Medical Care, Германия). Для сосудистого доступа применялись двухпросветные катетеры No 12 french длиной 15 и 20 см (ARROW, США), которые устанавливали в бедренную вену. Скорость ультрафильтрации была адаптирована к гемодинамическим параметрам и внеклеточному объемному статусу каждого пациента. Система водоподготовки была идентична той, которая обычно используется в учреждениях хронического диализа, выполняющих онлайн-терапию.

Сравнительная характеристика проводимых процедур в группах исследования представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Характеристика онлайн-гемодиализации в исследуемых группах

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Поток крови, мл/мин	250		
Поток диализата, мл/мин	500		
Бикарбонатный концентрат ВІВАG, г	900		
Кислотный концентрат	АС-F 313/1		
Концентрация Na <sup>+</sup> , ммоль/л	140	150 (со ступенчатым снижением на 2–3 ммоль/час)	140
Осмолярность диализата	Изоосмолярный	Гиперосмолярный	Изоосмолярный
Температура диализата, °С	37,0	35,0	37,0
Целевая доза КТ / V	1,2		
Сосудистый доступ	Вено-венозный, через бедренную вену		
Диаметр диализного катетера	Двухпросветный 12 Fr		
Гемодиализатор	FX800	FX800	ВК-2.1Р
Целевые значения АСТ, сек	180–200		
Гемопроцессор	Fresenius 5008		

## 2.5 Статистический анализ

Для проведения статистического анализа использовались описательные статистики.

Для межгруппового сравнения количественных переменных, имеющих нормальное распределение (возраст, индекс массы тела, площадь поверхности тела, длительность пережатия аорты, интраоперационная кровопотеря, баллы SOFA, EuroSCORE II, объем достигнутой ультрафильтрации), использовался однофакторный дисперсионный анализ.

Для каждого показателя, измеряемого по количественной шкале, рассчитаны медиана, среднее арифметическое значение, среднее квадратичное отклонение, межквартильный размах, минимум, максимум, а также оценивалась подчиненность показателя нормальному закону распределения с помощью теста Колмогорова –Смирнова.

Для качественных показателей определены частоты встречаемости разных значений признаков в процентах ко всей выборке.

Альтернативно для проверки нормальности использовался тест Шапиро – Уилка.

Оценка эффективности вмешательства проводилась с помощью:

а) сравнения повторных измерений. Сравнение индексов (СИ, ИГДО, ИВВЛ) до и после ЗПТ в каждой группе проведено с помощью критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ . Анализ позволил определить, наблюдается ли статистически значимая положительная динамика в каждой группе, и количественно оценить ее;

б) сравнения групп. Сравнение динамики индексов в группах проводилось с помощью теста Краскела – Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Немени). Различия признаются статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

В качестве показателя динамики индексов рассчитывались метапараметры:

- разность индексов до и после терапии ( $\Delta$ ),
- относительное изменение индекса после терапии (%).

Анализ позволил определить, наблюдается ли статистически значимое различие в динамике между группами;

в) описательных статистик, характеризующих эффективность вмешательства, рассчитанных для результатов проведения процедуры.

Оценка безопасности вмешательства (гемодинамическая стабильность) осуществлялась:

а) при сравнении групп по частоте возникновения ИГ. Сравнение частот возникновения ИГ в группах проводилась с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму. Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ ;

б) сравнении групп по динамике систолического и среднего АД.

Для характеристики динамики систолического и среднего АД были введены следующие мета-параметры:

– коэффициент вариации – определялся как отношение стандартного отклонения к среднему значению, характеризовал степень изменчивости показателя. Рассчитывался на основе измерений систолического АД исходно и в 6 точках измерения;

– абсолютные значения динамики АД в точках измерения – разности ( $\Delta$ ) измерений АД по сравнению с исходным. Для удобства интерпретации, положительные значения характеризовали снижение АД;

– относительные значения динамики АД в точках измерения – отношения (%) разности измерений АД к исходному значению. Для удобства интерпретации, положительные значения характеризовали снижение АД.

Сравнение количественных показателей в группах проводилось с помощью теста Краскела – Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неменьи). Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ ;

в) сравнении групп по динамике норадреналина и ИССС.

Для анализа динамики показателей норадреналина и ИССС между группами были рассчитаны следующие метапараметры:

– абсолютное изменение значения показателя ( $\Delta$ ) в каждой точке измерения относительно исходной точки:

$$\Delta x_t = x_t - x_0;$$

– абсолютное изменение значения показателя между исходной точкой и максимальным отклонением от нее в течение последующих измерений ( $\Delta \text{ min/max}$ ):

$$\Delta x_{\text{max}} = \max(x) - x_0,$$

$$\Delta x_{\text{min}} = \min(x) - x_0;$$

– относительное изменение значения показателя ( $G$ ) в каждой точке измерения относительно исходной точки:

$$Gx_t = \frac{x_t - x_0}{x_0};$$

– относительное изменение значения показателя между исходной точкой и максимальным отклонением от нее в течение последующих измерений ( $G \text{ min/max}$ ):

$$Gx_{\text{max}} = (\max(x) - x_0)/x_0,$$

$$Gx_{\text{min}} = \frac{\min(x) - x_0}{x_0}.$$

Такой подход позволил получить сопоставимые значения для сравнения в условиях различных исходных значений показателей у пациентов. Сравнение проводилось с помощью теста Краскела – Уоллиса (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неменьи). Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ ;

г) сравнении повторных измерений внутри групп. Сравнение медиан групп проводилось с помощью теста Фридмана с поправкой на множественные сравнения по Холму (попарные апостериорные сравнения производились с помощью метода Неменьи). Различия признавались статистически значимыми на уровне  $p < 0,05$ .

Анализ позволил определить, наблюдается ли статистически значимая динамика АД и норадреналина в каждой группе отдельно, и количественно оценить ее.

Расчеты выполнялись в R (версия 3.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Распространенность интрадиализной гипотензии при различных вариантах онлайн-гемодиализа в исследуемой популяции пациентов

Оценка частоты встречаемости ИГ позволила выявить значимые различия в группах пациентов (таблица 4). В группе 1 наблюдалось наибольшее количество эпизодов снижения АД<sub>сист</sub> <90 мм рт. ст. – в 14 (47 %) случаях из 30. В группе 2 зафиксировано 4 (13 %) случая ИГ. Наименьшее количество эпизодов – в группе 3 – 1 (3 %).

Таблица 4 – Частота эпизодов артериальной гипотензии у пациентов в исследуемых группах

Показатель	Значение
Группа 1, n (%)	14 (47)
Группа 2, n (%)	4 (13)
Группа 3, n (%)	1 (3)
p группа 1 & группа 2	0,02
p группа 1 & группа 3	0,0005
p группа 2 & группа 3	0,4

Примечание. Попарные сравнения осуществлялись с помощью точного теста Фишера с поправкой на множественные сравнения по Холму.

Таким образом, можно говорить о статистически значимо более высокой частоте встречаемости ИГ в группе 1 по сравнению с группами 2 и 3.

Распространенность интрадиализной гипотензии у пациентов в группах представлена на рисунке 1.

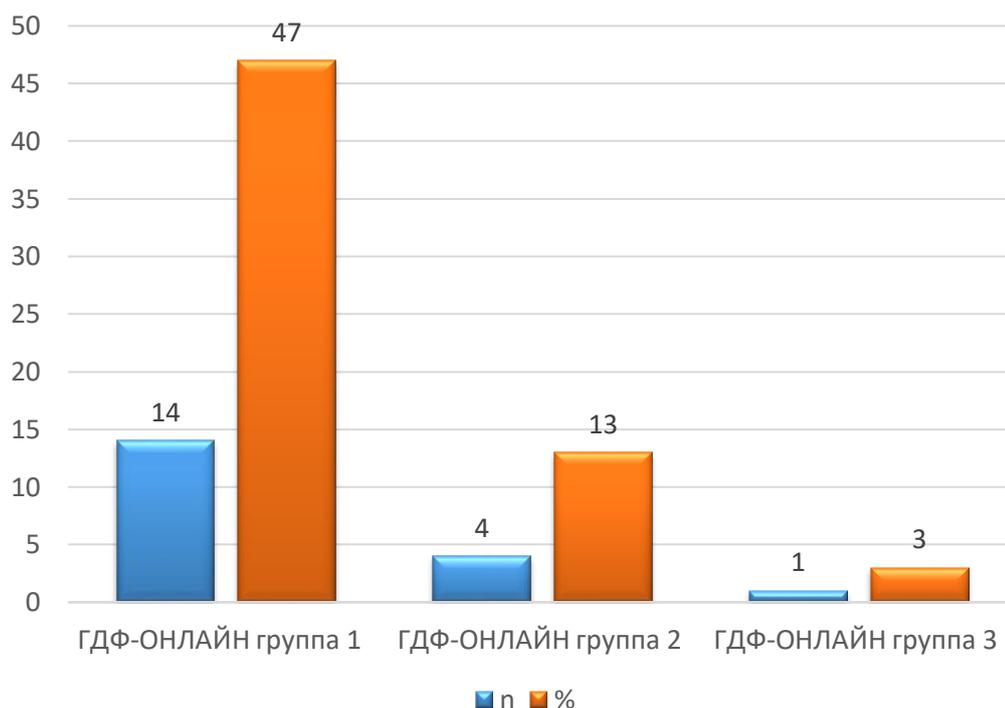


Рисунок 1 – Распространенность интрадиализной гипотензии у пациентов в исследуемых группах

### 3.1.1 Особенности, связанные с интрадиализной гипотензией при различных вариантах онлайн-гемодиализации, в исследуемой популяции пациентов

Среди всех исследуемых пациентов в группе 1 регистрировалась наибольшая частота нарушений ритма сердца – 30 % (9 пациентов), в группе 2 – в 3,33 % случаев (1 пациент), во всех случаях – фибрилляция предсердий. В группе 1 досрочное прекращение процедуры у 2 пациентов (6,67 %) было крайней мерой ввиду неэффективности оказываемых мероприятий для стабилизации гемодинамики во время эпизода ИГ, чего не отмечалось в других группах. В связи с чем достижение предписанной дозы диализа стало возможным у 28 пациентов (93,3 %) в группе 1. В группе 2 предписанная доза диализа не была достигнута у одного пациента (3,33 %), что не было связано с досрочным окончанием процедуры. Возникновение ИГ не способствовало достижению целевой

ультрафильтрации. В группе 1 целевой объем ультрафильтрации достигнут у 16 пациентов (53,3 %) и у 29 пациентов (96,7 %) в группе 2. В группе 3 наблюдались наиболее благополучные результаты, отсутствовали нарушения ритма сердца и случаи досрочного прекращения процедуры, у 100 % пациентов происходило полное достижение целевой ультрафильтрации и дозы диализа. Обобщенные данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Особенности течения процедуры онлайн-гемодиализации в группах пациентов, n (%)

Показатель	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Досрочное прекращение процедуры	2 (6,67)	0 (0)	0 (0)
Нарушения сердечного ритма	9 (30)	1 (3,33)	0 (0)
Достижение предписанной дозы диализа (Kt / V)	28 (93,3)	29 (96,7)	30 (100)
Достижения целевой ультрафильтрации	16 (53,3)	29 (96,7)	30 (100)

### 3.2 Динамика волюметрических параметров при различных вариантах онлайн-гемодиализации в исследуемой популяции пациентов

#### 3.2.1 Динамика волюметрических показателей в группе 1

Внутригрупповое сравнение индексов до и после проведения заместительной почечной терапии позволило выявить значимые различия по следующим из них: сердечному индексу, индексу глобального диастолического объема, индексу внесосудистой воды легких (таблица 6). В контрольной точке «до ЗПТ» наблюдались повышенные значения сердечного индекса, индекса

глобального диастолического объема и индекса внесосудистой воды легких по сравнению с контрольной точкой «после ЗПТ».

Таблица 6 – Сравнение индексов до и после проведения заместительной почечной терапии у пациентов в группе 1

Показатель	До ЗПТ	После ЗПТ	p
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	2,8 [2,6; 3]	2,6 [2,5; 2,7]	0,012
Индекс глобального диастолического объема, мл/м <sup>2</sup>	868 [780; 930]	725 [610; 830]	<0,0001
Индекс внесосудистой воды легких, мл/кг	11,4 [9,3; 13]	11 [9; 12]	0,0007

Примечание. В таблице значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

Графически показатели пациентов группы 1, по которым зафиксированы статистически значимые различия до и после проведения онлайн-ГДФ, отражены на рисунках 2–4.

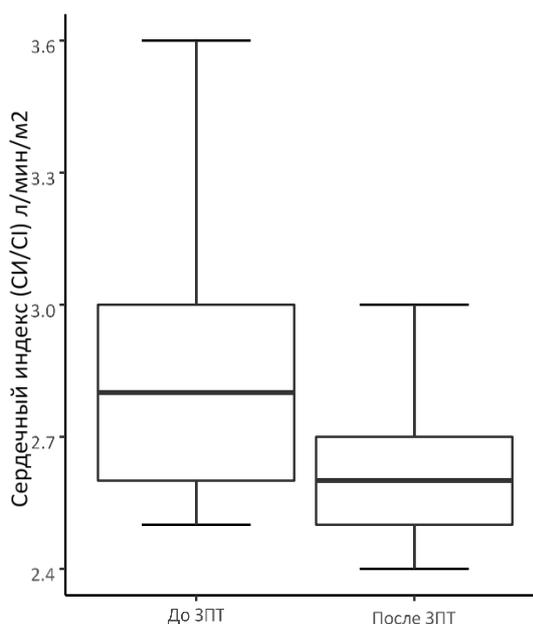


Рисунок 2 – Вариабельность сердечного индекса у пациентов в группе 1

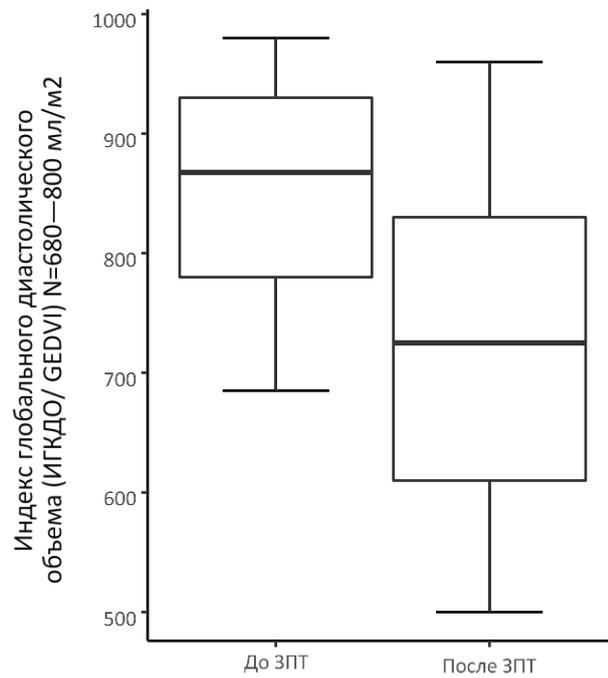


Рисунок 3 – Вариабельность индекса глобального диастолического объема у пациентов в группе 1

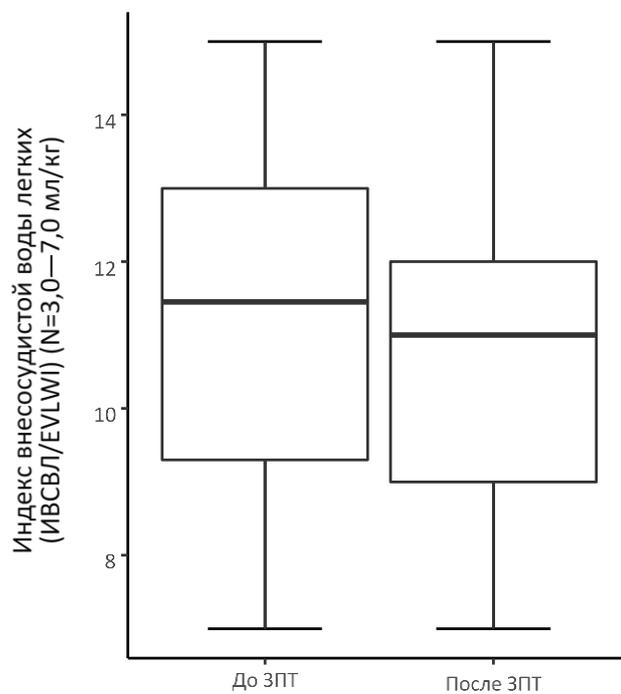


Рисунок 4 – Вариабельность индекса внесосудистой воды легких у пациентов в группе 1

### 3.2.2 Динамика волюметрических показателей в группе 2

Сравнение индексов до и после проведения заместительной почечной терапии позволило выявить значимые различия по трем из них: сердечному индексу, индексу глобального диастолического объема, индексу внесосудистой воды легких (таблица 7). До проведения ЗПТ наблюдались повышенные значения сердечного индекса, индекса глобального диастолического объема и индекса внесосудистой воды легких по сравнению с контрольной точкой «после ЗПТ».

Таблица 7 – Сравнение индексов до и после проведения заместительной почечной терапии у пациентов в группе 2

Показатель	До ЗПТ	После ЗПТ	p
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	3,2 [2,9; 3,6]	3 [2,8; 3,5]	0,001
Индекс глобального диастолического объема, мл/м <sup>2</sup>	945 [865; 980]	715 [650; 760]	<0,0001
Индекс внесосудистой воды легких, мл/кг	12,9 [10; 13,8]	9,4 [8; 11]	<0,0001

Примечание. В таблице значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

Графически показатели пациентов группы 2, по которым зафиксированы статистически значимые различия до и после проведения онлайн-ГДФ, отражены на рисунках 5–7.

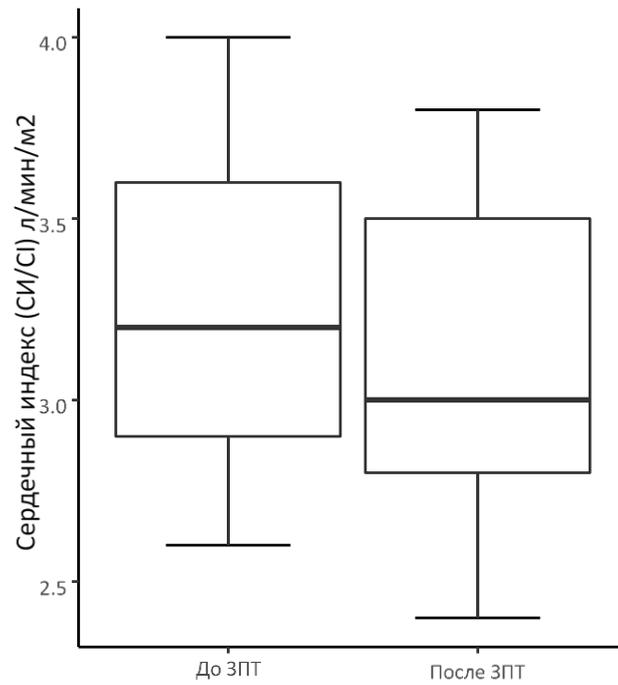


Рисунок 5 – Вариабельность сердечного индекса у пациентов в группе 2

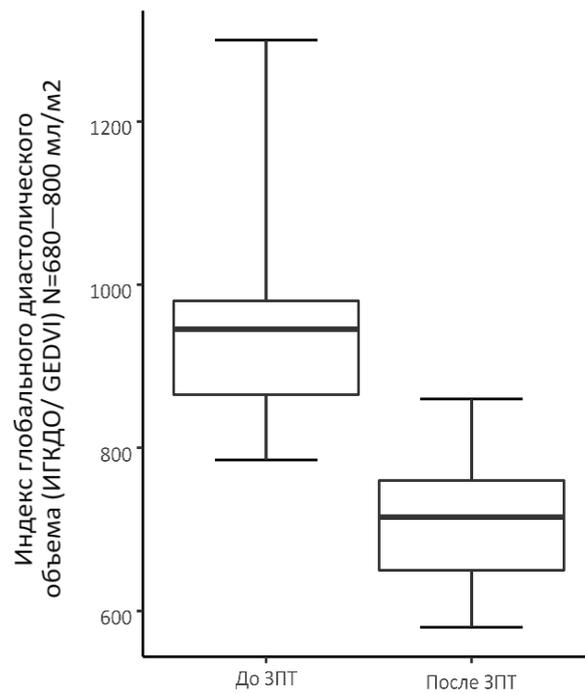


Рисунок 6 – Вариабельность индекса глобального диастолического объема у пациентов в группе 2

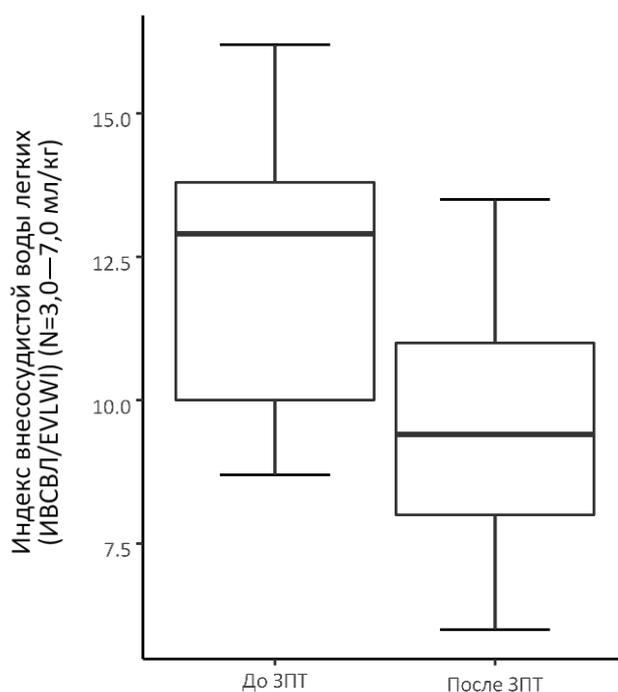


Рисунок 7 – Вариабельность индекса внесосудистой воды легких у пациентов в группе 2

### 3.2.3 Динамика волюметрических показателей в группе 3

Внутригрупповое сравнение индексов до и после проведения заместительной почечной терапии позволило выявить статистически значимые различия по трем из них: сердечному индексу, индексу глобального диастолического объема, индексу внесосудистой воды легких (таблица 8). В контрольной точке «до ЗПТ» наблюдались повышенные значения сердечного индекса, индекса глобального диастолического объема и индекса внесосудистой воды легких по сравнению с контрольной точкой «после ЗПТ».

Графически показатели пациентов группы 3, по которым зафиксированы статистически значимые различия до и после проведения онлайн-ГДФ, отражены на рисунках 8–10.

Таблица 8 – Сравнение индексов до и после проведения заместительной почечной терапии у пациентов в группе 3

Показатель	До ЗПТ	После ЗПТ	p
Сердечный индекс, л/мин/м <sup>2</sup>	3 [2,8; 3,3]	3,3 [3; 3,5]	0,0003
Индекс глобального диастолического объема, мл/м <sup>2</sup>	965 [910; 1030]	715 [655; 760]	<0,0001
Индекс внесосудистой воды легких, мл/кг	12,8 [11; 14]	8,9 [8,3; 10]	<0,0001

Примечание. В таблице значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью критерия Вилкоксона.

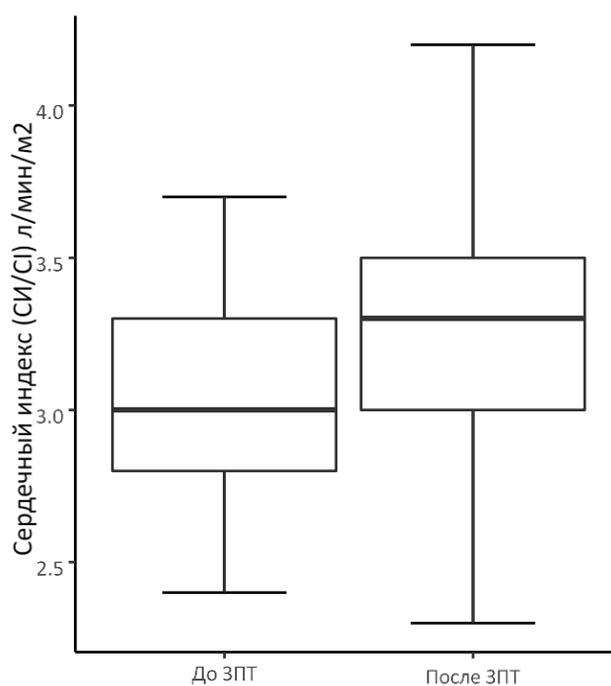


Рисунок 8 – Вариабельность сердечного индекса у пациентов в группе 3

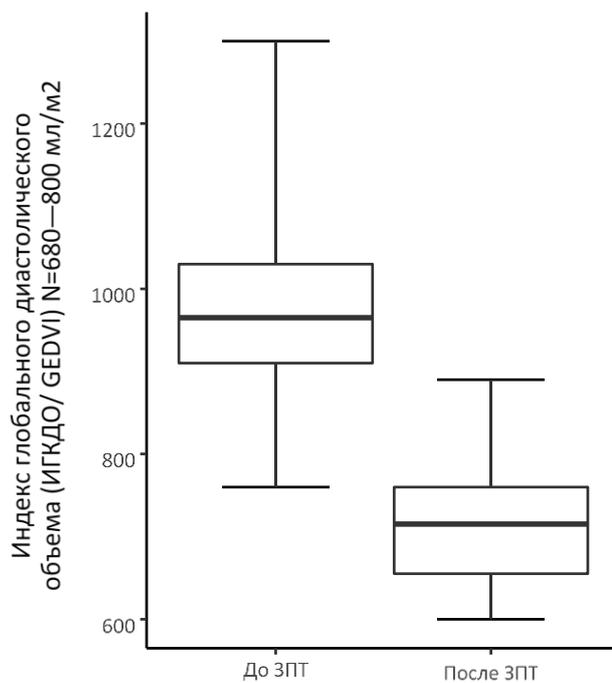


Рисунок 9 – Вариабельность индекса глобального диастолического объема у пациентов в группе 3

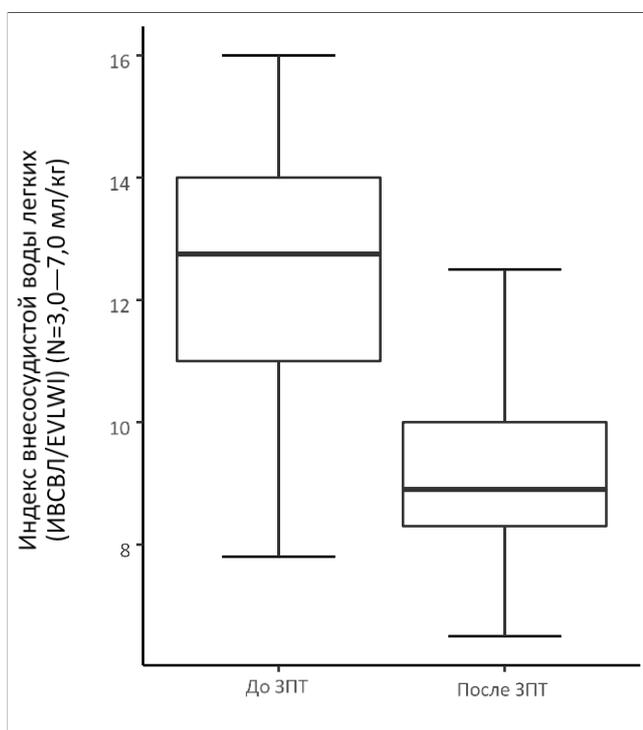


Рисунок 10 – Вариабельность индекса внесосудистой воды легких у пациентов в группе 3

### 3.2.4 Сравнительная характеристика волюметрических показателей пациентов в группах

Абсолютные изменения индексов являются разностью между конечной точкой измерения (после ЗПТ) и начальной точкой измерения (до ЗПТ). Относительные изменения индексов приведены в расчете на начальную точку измерения, в %.

В таблице 9 приведены результаты сравнения динамики индексов до и после ЗПТ в рассматриваемых группах. Сравнение показателей динамики индексов в группах позволило выявить значимые различия по каждому из них.

В группе 1 абсолютное и относительное понижение ИГКДО и ИВСВЛ было наименее выражено по сравнению с другими группами.

В группе 2 абсолютное и относительное понижение СИ было наиболее выражено по сравнению с другими группами.

В группе 3 наблюдались абсолютное и относительное повышение СИ, в отличие от его понижения в остальных группах; и наибольшее абсолютное и относительное понижение ИГКДО и ИВСВЛ по сравнению с другими группами.

В таблице 9 также представлены результаты попарного сравнения групп (p-value). Статистически значимые различия были обнаружены:

- по абсолютному и относительному изменению СИ – в группе 1 и группе 3, группе 2 и группе 3;
- по абсолютному и относительному изменению ИГКДО – в группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3;
- по абсолютному и относительному изменению ИВСВЛ – в группе 1 и группе 2 и группе 1 и группе 3.

Таким образом, можно говорить о наличии статистически значимых различий в динамике СИ в группе 3 по сравнению с остальными группами, и статистически значимых различий в динамике ИГКДО и ИВСВЛ в группе 1 по сравнению с остальными группами.

Таблица 9 – Сравнение динамики индексов пациентов в группах

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)	р группа 1 & группа 2	р группа 1 & группа 3	р группа 2 & группа 3
Абсолютное изменение СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	-0,1 [-0,3; -0,1]	-0,2 [-0,3; 0]	0,3 [0,2; 0,5]	1	<0,0001	<0,0001
Относительное изменение СИ, %	-3,9 [-11; -3,6]	-6,7 [-8,6; 0]	11 [6,2; 14]	1	<0,0001	<0,0001
Абсолютное изменение ИГКДО, мл/м <sup>2</sup>	-130 [-235; -5]	-220 [-290; -180]	-222 [-320; -180]	0,008	0,007	1
Относительное изменение ИГКДО, %	-14 [-28; -0,68]	-25 [-30; -20]	-25 [-31; -19]	0,04	0,044	1
Абсолютное изменение ИВСВЛ, мл/кг	-0,45 [-1; 0]	-2,5 [-3,3; -1,8]	-3,2 [-5; -2,3]	<0,0001	<0,0001	0,3
Относительное изменение ИВСВЛ, %	-3,6 [-9,1; 0]	-21 [-28; -16]	-26 [-34; -20]	<0,0001	<0,0001	0,3

Примечание. В таблице средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]. Сравнение осуществлялось с помощью теста Краскела – Уоллиса с поправкой по методу Немени.

### **3.3 Динамика систолического и среднего артериального давления при различных вариантах онлайн-гемодиализации в исследуемой популяции пациентов**

#### **3.3.1 Сравнительная оценка систолического артериального давления при различных вариантах онлайн-гемодиализации**

Сравнение количественных показателей, характеризующих динамику систолического АД в группах, позволило выявить значимые различия по пяти из них: коэффициенту вариации,  $\Delta$  1 час,  $\max \Delta$ , % 1 час,  $\max \%$ . Сравнительная характеристика этих показателей приведена в таблице 10.

В группе 1 наблюдались повышенные значения коэффициентов вариации, абсолютного и относительного снижения давления в 1-й час, а также абсолютного и относительного снижения давления до минимального наблюдаемого.

В группе 2 наблюдались пониженные значения абсолютного снижения давления в 1-й час по сравнению с остальными группами.

В группе 3 наблюдались пониженные значения коэффициентов вариации, абсолютного и относительного снижения давления в 1-й час, а также абсолютного и относительного снижения давления до минимального наблюдаемого.

В таблице 10 также представлены результаты попарного сравнения групп (p-values).

Статистически значимые различия были обнаружены по следующим показателям:

- коэффициенту вариации – в группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3;
- абсолютному и относительному снижению АД в 1-й час – в группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3;
- абсолютному и относительному снижению АД до минимального наблюдаемого – в группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3.

Таблица 10 – Сравнение динамики метапараметров систолического артериального давления у пациентов в группах исследования

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)	p группа 1 & группа 2	p группа 1 & группа 3	p группа 2 & группа 3
Коэффициент вариации	0,11 [0,08; 0,13]	0,056 [0,04; 0,08]	0,049 [0,04; 0,07]	<0,0001	<0,0001	0,7
Δ 1 час	33,5 [20; 40]	3 [-2; 20]	3 [-2; 12]	<0,0001	<0,0001	0,7
Δ 2 час	10 [7; 18]	8 [0; 15]	7,5 [-1; 10]	0,4	0,1	0,7
Δ 3 час	9 [2; 11]	6,5 [1; 10]	5 [-5; 10]	0,6	0,3	0,8
Δ 4 час	6,5 [0; 13]	5,5 [0; 10]	4,5 [-5; 10]	0,9	0,6	0,8
Δ 5 час	2 [-2; 10]	1,5 [-4; 8]	0,5 [-5; 8]	0,9	0,8	1
Δ 6 час	-3 [-9; 7]	-3,5 [-9; 5]	-3,5 [-9; 5]	1	1	1
max Δ	33,5 [20; 40]	15 [8; 25]	12 [7; 18]	0,0003	<0,0001	0,6
% 1 час	27 [18; 32]	2,6 [-1,6; 15]	2,5 [-1,7; 9,4]	<0,0001	<0,0001	0,7
% 2 час	8,5 [5,3; 15]	6,6 [0; 12]	5,7 [-0,8; 8,5]	0,5	0,1	0,8
% 3 час	7 [1,5; 9,3]	5,3 [0,8; 8]	3,7 [-4; 7,4]	0,6	0,3	0,8
% 4 час	5,3 [0; 9,1]	4,7 [0; 7,7]	3,4 [-4,2; 7,5]	0,9	0,5	0,8
% 5 час	1,6 [-1,7; 7,5]	1,2 [-3,4; 5,8]	0,4 [-4,3; 5,8]	0,9	0,8	1
% 6 час	-2,4 [-7,8; 5,6]	-2,9 [-7,8; 4,1]	-2,9 [-7,8; 4,1]	1	1	1
max %	27[18; 32]	12[6,8; 22]	9[5,6; 15]	0,0002	<0,0001	0,6

Примечание. В таблице средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскела – Уоллиса с поправкой по методу Немени.

Таким образом, можно утверждать следующее:

- в группе 1 в 1-й час наблюдалось статистически значимо большее снижение давления по сравнению с остальными группами;
- в группе 1 наблюдалось статистически значимо большее снижение давления от исходного до минимально наблюдаемого, по сравнению с другими группами;
- в группе 1 наблюдался статистически значимо больший коэффициент вариации давления во время проведения процедуры, что говорит о его более высокой изменчивости по сравнению с другими группами.

### **3.3.2 Сравнительная оценка среднего артериального давления у пациентов при различных вариантах онлайн-гемодиализации**

Сравнение количественных показателей, характеризующих динамику АД<sub>ср</sub> в группах, позволило выявить значимые различия по семи из них: коэффициенту вариации,  $\Delta$  1 час,  $\Delta$  2 час, max  $\Delta$ , % 1 час, % 2 час, max % (таблица 110).

В группе 1 наблюдались повышенные значения коэффициентов вариации, абсолютного и относительного понижения АД<sub>ср</sub> в 1-й и 2-й час, а также абсолютного и относительного снижения АД<sub>ср</sub> до минимального наблюдаемого по сравнению с остальными группами.

В группе 2 наблюдались пониженные значения абсолютного снижения АД<sub>ср</sub> в 1-й и 2-й час по сравнению с остальными группами.

В группе 3 наблюдались пониженные значения коэффициентов вариации, абсолютного и относительного понижения АД<sub>ср</sub> в 1-й и 2-й час, а также абсолютного и относительного снижения АД<sub>ср</sub> до минимального наблюдаемого по сравнению с остальными группами.

В таблице 11 также представлены результаты попарного сравнения групп. Статистически значимые различия были обнаружены по следующим показателям:

- коэффициенту вариации АД<sub>ср</sub> в группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3;

Таблица 11 – Сравнение динамики метапараметров среднего артериального давления у пациентов в группах

Показатель	Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)	p группа 1 & группа 2	p группа 1 & группа 3	p группа 2 & группа 3
Коэффициент вариации	0,083 [0,052; 0,16]	0,053 [0,041; 0,064]	0,046 [0,037; 0,057]	0,046	0,002	0,6
$\Delta$ АД <sub>ср</sub> 1 час	13,5 [5; 30]	5 [3; 12]	5 [3; 5]	0,03	0,003	0,7
$\Delta$ АД <sub>ср</sub> 2 час	9,5 [2; 20]	3 [-2; 8]	3 [-2; 7]	0,07	0,01	0,79
$\Delta$ АД <sub>ср</sub> 3 час	5,5 [1; 15]	5 [-3; 9]	3,5 [-3; 7]	0,3	0,1	0,8
$\Delta$ АД <sub>ср</sub> 4 час	4 [-1; 10]	3 [-2; 9]	2 [-2; 5]	0,6	0,2	0,8
$\Delta$ АД <sub>ср</sub> 5 час	3 [-3; 9]	2 [-2; 7]	1,5 [-2; 6]	0,9	0,8	1
$\Delta$ АД <sub>ср</sub> 6 час	1,5 [-5; 5]	1 [-5; 5]	1 [-5; 5]	1	1	1
max $\Delta$ АД <sub>ср</sub>	13,5 [5; 30]	9 [5; 12]	8 [5; 12]	0,1	0,02	0,7
% АД <sub>ср</sub> 1 час	18 [5,9; 37]	5,8 [3,6; 15]	5,5 [3,6; 7,1]	0,02	0,002	0,7
% АД <sub>ср</sub> 2 час	12 [2,5; 24]	4 [-2,4; 11]	3,7% [-2,5; 8]	0,07	0,01	0,8
% АД <sub>ср</sub> 3 час	7,3 [1,4; 20]	6 [-3,5; 10]	4,5 [-3,5; 8,9]	0,33	0,08	0,76
% АД <sub>ср</sub> 4 час	5 [-1,4; 12]	3,7 [-2,6; 9,8]	2,5 [-2,7; 6,2]	0,5	0,2	0,8
% АД <sub>ср</sub> 5 час	4 [-3,8; 11]	2,6 [-2,6; 7,9]	1,8 [-2,6; 7,6]	0,8	0,7	1
% АД <sub>ср</sub> 6 час	1,9 [-6,4; 6]	1,3 [-6,2; 6,2]	1,3 [-6,2; 6,2]	1	1	1
max % АД <sub>ср</sub>	18 [6,2; 37]	12 [6; 15]	10 [5,9; 13]	0,1	0,02	0,7

Примечание. В таблице средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскела – Уоллиса с поправкой по методу Немени.

- абсолютному и относительному снижению АД<sub>ср</sub> в 1-й час в группе 1 и группе 2, группе 1 и группе 3;
- по абсолютному и относительному снижению АД<sub>ср</sub> во 2-й час в группе 1 и группе 3;
- по абсолютному и относительному снижению АД<sub>ср</sub> до минимального наблюдаемого в группе 1 и группе 3.

Таким образом, можно утверждать следующее:

- в группе 1 наблюдался статистически значимо больший коэффициент вариации АД<sub>ср</sub> во время проведения процедуры, что говорит о его более высокой изменчивости по сравнению с другими группами;
- в группе 1 наблюдалось статистически значимо большее снижение АД<sub>ср</sub> в 1-й час по сравнению с остальными группами;
- в группе 3 наблюдалось статистически значимо меньшее снижение АД<sub>ср</sub> во 2-й час по сравнению с группой 1;
- в группе 3 наблюдалось статистически значимо меньшее снижение АД<sub>ср</sub> относительно минимально наблюдаемого по сравнению с группой 1.

### **3.3.3 Внутригрупповая сравнительная оценка динамики систолического, среднего артериального давления и норадреналина при различных вариантах онлайн-гемодиализации**

Сравнение количественных показателей в точках: исходно, в 1 ч, 2 ч, 3 ч, 4 ч, 5 ч, 6 ч позволило выявить значимые различия по каждому из показателей: норадреналин, (мкг\кг\мин), АД<sub>ср</sub> (мм рт. ст.), АД<sub>сисст</sub> (мм рт. ст.) (таблица 12).

В точке 1 ч наблюдались повышенные значения норадреналина и пониженные значения АД<sub>ср</sub> по сравнению с остальными периодами в группах 1, 2, 3, а также пониженные значения АД<sub>сисст</sub> в группах 1, 2.

В точке 2 ч наблюдались пониженные значения АД<sub>сисст</sub> по сравнению с остальными периодами в группе 3.

Таблица 12 – Сравнение показателей систолического, среднего артериального давления и норадреналина у пациентов в группах исследования

Показатель	Группа	Исходно	1 ч	2ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	p
Норадреналин, мкг\кг\мин	1	0,08 [0,05; 0,12]	0,1 [0,07; 0,15]	0,055 [0,05; 0,08]	0,045 [0,02; 0,06]	0,03 [0,02; 0,05]	0,025 [0; 0,04]	0,02 [0; 0,03]	<0,0001
	2	0,07 [0,06; 0,1]	0,03 [0,02; 0,05]	0,02 [0,02; 0,03]	0,02 [0; 0,03]	0,02 [0; 0,03]	0 [0; 0,02]	0 [0; 0,02]	<0,0001
	3	0,09 [0,07; 0,12]	0,05 [0,02; 0,06]	0,02 [0,02; 0,03]	0,02 [0; 0,03]	0,005 [0; 0,02]	0 [0; 0,02]	0 [0; 0]	<0,0001
АД <sub>ср</sub> , мм рт. ст.	1	79,5 [75; 83]	62,5 [50; 73]	67,5 [61; 76]	71 [66; 75]	74 [70; 78]	75,5 [73; 80]	80 [76; 82]	<0,0001
	2	80 [76; 83]	75 [68; 78]	77 [70; 82]	75 [72; 82]	77 [72; 82]	78 [74; 80]	80 [77; 82]	<0,0001
	3	80 [76; 83]	75 [70; 78]	78 [73; 82]	78 [73; 82]	79 [75; 83]	79 [75; 80]	80 [77; 82]	0,0002

Продолжение таблицы 12

Показатель	Группа	Исходно	1 ч	2ч	3 ч	4 ч	5 ч	6 ч	p
АД <sub>сист.</sub> , мм рт. ст.	1	123 [116; 131]	90 [84; 100]	110 [104; 123]	115 [110; 125]	118 [115; 123]	122 [118; 125]	126 [123; 128]	<0,0001
	2	121 [118; 127]	116 [110; 123]	118 [108; 125]	120 [114; 125]	118 [115; 123]	122 [118; 125]	126 [123; 128]	<0,0001
	3	117 [114; 130]	119 [110; 125]	118 [110; 125]	123 [115; 127]	120 [117; 125]	123 [118; 126]	126 [123; 128]	<0,0001

Примечание. В таблице значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Фридмана – Неменьи с поправкой на множественные сравнения по Холму.

В точке 3 ч наблюдались пониженные значения АД<sub>ср</sub> по сравнению с остальными периодами в группе 2.

В точке 5 ч наблюдались пониженные значения норадреналина по сравнению с остальными периодами в группах 2, 3.

В точке 6 ч наблюдались повышенные значения АД<sub>ср</sub>, АД<sub>сист</sub> и пониженные значения норадреналина по сравнению с остальными периодами в группах 1, 2, 3.

### **3.4 Динамика норадреналина и индекса системного сосудистого сопротивления при различных вариантах онлайн-гемодиализации в исследуемой популяции пациентов**

#### **3.4.1 Сравнительная оценка динамики норадреналина во время онлайн-гемодиализации**

Сравнение метапараметров динамики норадреналина в группах позволило выявить статистически значимые различия по следующим показателям (таблица 13):  $\Delta$  1 ч, G 1 ч,  $\Delta$  2 ч, G 2 ч,  $\Delta$  3 ч, G 3 ч,  $\Delta$  max 087, G max.

Динамика дозы норадреналина через 2 часа статистически значимо различалась между группой 1 и группой 2, группой 1 и группой 3 как в абсолютном, так и в относительном значении (таблица 14). В группе 1 динамика дозирования норадреналина через 2 часа относительно исходного измерения была выше, чем в группах 2 и 3 (таблица 14). При этом между группой 2 и группой 3 статистически значимых различий в динамике не было выявлено.

Таблица 13 – Сравнение динамики метапараметров показателей нордреналина у пациентов в группах

Показатель		Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
1 час	Δ	0 [0; 0,05]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
	G	0 [0; 1]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
2 час	Δ	0 [-0,01; 0,05]	-0,01 [-0,01; 0]	-0,01 [-0,01; 0]
	G	0 [-0,25; 1]	-0,2 [-0,33; 0]	-0,25 [-0,33; 0]
3 час	Δ	0 [-0,01; 0,025]	-0,01 [-0,01; 0]	-0,01 [-0,01; 0]
	G	0 [-0,25; 0,67]	-0,22 [-0,33; 0]	-0,25 [-0,33; 0]
4 час	Δ	0 [-0,01; 0,02]	-0,01 [-0,02; 0]	-0,01 [-0,02; 0]
	G	0 [-0,33; 0,67]	-0,25 [-0,4; 0]	-0,33 [-0,4; 0]
5 час	Δ	0 [-0,01; 0,01]	0 [-0,02; 0]	-0,015 [-0,03; 0]
	G	0 [-0,2; 0,25]	0 [-0,5; 0]	-0,5 [-0,6; 0]
6 час	Δ	-0,01 [-0,03; 0]	0 [-0,025; 0]	0 [-0,03; 0]
	G	-0,21 [-0,5; 0]	0 [-0,55; 0]	0 [-0,6; 0]
max	Δ	0,015 [0; 0,05]	0 [0; 0]	0 [0; 0]
	G	0,3 [0; 1,5]	0 [0; 0]	0 [0; 0]

Примечание. В таблице средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскела – Уоллиса.

Таблица 13 – Уровни статистической значимости межгруппового сравнения метапараметров норадреналина в группах

Показатель		Группа 1 & группа 2	Группа 1 & группа 3	Группа 2 & группа 3
1 час	Δ	0,015	0,001	0,719
	G	0,019	0,001	0,704
2 час	Δ	0,041	0,009	0,856
	G	0,036	0,008	0,857
3 час	Δ	0,133	0,026	0,787
	G	0,126	0,025	0,791
4 час	Δ	0,507	0,141	0,716
	G	0,427	0,094	0,680
5 час	Δ	0,739	0,298	0,746
	G	0,713	0,256	0,717
6 час	Δ	0,874	1,000	0,918
	G	0,921	0,994	0,922
min	Δ	0,011	<0,001	0,715
	G	0,012	<0,001	0,718

Примечание. Попарные сравнения осуществлялись с помощью метода Неменьи.

### 3.4.2 Сравнительная оценка динамики индекса системного сосудистого сопротивления во время онлайн-гемодиализации

Сравнение метапараметров динамики ИССС в группах позволило выявить значимые различия по следующим из них (таблицы 15, 16): Δ 1 ч, G 1 ч, Δ 2 ч, G 2 ч, Δ 3 ч, G 3 ч, Δ 4 ч, G 4 ч, Δ 5 ч, G 5 ч, Δ 6 ч, G 6 ч, Δ min, G min.

Таблица 15 – Сравнение динамики метапараметров показателей индекса системного сосудистого сопротивления у пациентов в группах

Показатель		Группа 1 (n = 30)	Группа 2 (n = 30)	Группа 3 (n = 30)
1 час	Δ	-340 [-630; -122]	-202 [-363; -140]	-190 [-265; -59]
	G	-0,21 [-0,44; -0,09]	-0,14 [-0,22; -0,11]	-0,13 [-0,18; -0,04]
2 час	Δ	-273 [-479; -107]	-97 [-203; -54]	-79 [-184; 20]
	G	-0,19 [-0,33; -0,08]	-0,07 [-0,14; -0,04]	-0,06 [-0,13; 0,02]
3 час	Δ	-240 [-350; -80]	-46 [-144; 31]	10,5 [-89; 127]
	G	-0,15 [-0,23; -0,06]	-0,04 [-0,11; 0,02]	0,007 [-0,06; 0,09]
4 час	Δ	-207 [-313; -42]	23 [-89; 156]	143 [18; 219]
	G	-0,14 [-0,21; -0,03]	0,02 [-0,05; 0,11]	0,1 [0,01; 0,15]
5 час	Δ	-152 [-264; 2,5]	55 [-47; 257]	247 [108; 329]
	G	-0,1 [-0,18; 0,002]	0,04 [-0,03; 0,18]	0,17 [0,07; 0,23]
6 час	Δ	-116 [-226; 19]	132 [-20; 377]	392 [263; 455]
	G	-0,08 [-0,15; 0,01]	0,09 [-0,01; 0,26]	0,27 [0,18; 0,32]
min	Δ	-310 [-619; -118]	-207 [-363; -140]	-198 [-265; -86]
	G	-0,19 [-0,41; -0,08]	-0,15 [-0,22; -0,11]	-0,13 [-0,18; -0,06]

Примечание. В таблице средние значения представлены в виде медианы [нижний квартиль; верхний квартиль]; сравнение осуществлялось с помощью теста Краскела – Уоллиса

Таблица 16 – Уровни статистической значимости межгруппового сравнения метапараметров индекса системного сосудистого сопротивления в группах

Показатель		Группа 1 & группа 2	Группа 1 & группа 3	Группа 2 & группа 3
1 час	Δ	0,257	0,012	0,408
	G	0,308	0,008	0,283
2 час	Δ	0,019	<0,001	0,622
	G	0,011	<0,001	0,562
3 час	Δ	0,001	<0,001	0,576
	G	<0,001	<0,001	0,516
4 час	Δ	<0,001	<0,001	0,191
	G	<0,001	<0,001	0,191
5 час	Δ	<0,001	<0,001	0,154
	G	<0,001	<0,001	0,144
6 час	Δ	<0,001	<0,001	0,022
	G	<0,001	<0,001	0,031
min	Δ	0,370	0,036	0,487
	G	0,428	0,021	0,320

Примечание. Парные сравнения осуществлялись с помощью метода Неменьи.

Динамика ИССС от исходного значения до минимально наблюдаемого статистически значимо различалась между группами 1 и 3 как в абсолютном, так и в относительном значении. При этом в группе 1 наблюдалось более значительное снижение ИССС в течение наблюдения, чем в группе 3.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 4.1 Распространенность интрадиализной гипотензии при различных методах заместительной почечной терапии у пациентов с острым повреждением почек

В настоящее время высокая распространенность ИГ во многом объясняется отсутствием четкого консенсусного определения данного состояния.

В большинстве определений используется по меньшей мере одно из следующих составляющих:

- 1) снижение АД ниже определенного порога;
- 2) интрадиалитическое снижение АД;
- 3) интрадиалитические симптомы, о которых сообщил пациент;
- 4) медицинское вмешательство во время диализа, направленное на восполнение объема крови [14].

Все это с трудом можно отнести к критически больным пациентам, чья системная гемодинамика находится под негативным влиянием тяжелых клинических состояний (сепсис, кардиогенный шок) и воздействия проводимого лечения (искусственная вентиляция легких, вазопрессоры).

ИГ возникает в течение примерно 30–70 % интермиттирующих процедур при лечении ОПП, а также является частым осложнением других методов ЗПТ, в частности гибридных (sustained low-efficiency dialysis-SLED), и при ПЗПТ встречается у 19–43 % пациентов [46]. ИГ негативно влияет на результаты лечения пациентов с ОПП и сопряжена с их повышенной смертностью [156]. Гипотензивные эпизоды во время ЗПТ приводят к снижению перфузии почек и могут поставить под угрозу их дальнейшее восстановление [104].

В четырех исследованиях, касающихся лечения ОПП с помощью интермиттирующих методов ЗПТ, сообщается о вариабельности ИГ от 10,6 % до 65,6 % [48, 49, 103, 151].

Таким образом, отсутствие консенсуса в отношении клинически значимых пороговых значений АД и различия в доступности данных привели к использованию широкого спектра определений ИГ на практике и в исследованиях. Вполне вероятно, что «универсального» медицинского определения для ИГ может не существовать. Тем не менее необходимо дальнейшее накопление данных, исследования определенных пороговых значений АД.

#### **4.2 Управление гемодинамической стабильностью при использовании интермиттирующих методов заместительной почечной терапии у пациентов с острым повреждением почек**

ИГ является самой распространенной формой гемодинамической нестабильности, которая осложняет интермиттирующую ЗПТ у критических пациентов реанимационного профиля. Существующие данные свидетельствуют о том, что ИГ ухудшает, а иногда и исключает дальнейшее восстановление функции почек [169].

В связи с тем, что интермиттирующий гемодиализ стал первым и наиболее распространенным экстракорпоральным методом ЗПТ, способы смягчения ИГ активно исследовались у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности и включают чаще всего использование низкотемпературного диализата [11] и моделирование натрия [60]. Об эффективности данных методов при ОПП нельзя говорить с полной уверенностью, поскольку проведено очень мало клинических исследований в данной популяции пациентов. Не существует

также каких-либо обобщенных рекомендаций по использованию низкотемпературного диализата и моделированию натрия у пациентов с ОПП.

Быстрое изменение осмолярности плазмы рассматривается как одна из возможных причин ИГ. Интенсивный клиренс растворенных веществ плазмы приводит к снижению ее осмолярности, что способствует смещению осмотически свободной воды из внутрисосудистого в интерстициальное и внутриклеточное пространство, которые остаются с относительно более высокой осмолярностью. Происходит снижение объема циркулирующей крови и уменьшение эффективного восполнения плазмы со стороны тканей, что и влечет за собой артериальную гипотензию, поскольку компенсаторные возможности неадекватны на фоне критического состояния пациента. Поэтому значимость использования высокой концентрации натрия в диализате ( $>145$  ммоль/л без профилирования) для ограничения осмотического сдвига и повышения гемодинамической стабильности подчеркивается в более ранних исследованиях [151].

Стратегия моделирования (или профилирования) натрия, при которой сеанс диализа начинается с высокой концентрации натрия в диализате, подразумевает его дальнейшее поэтапное снижение к концу процедуры. Считается, что улучшение гемодинамической толерантности при более высоком содержании натрия в диализате опосредовано уменьшением осмотического перераспределения жидкости между внутрисосудистыми и интерстициальными компартментами [29]. Моделирование натрия может быть объединено с профилированием ультрафильтрации, где скорость ультрафильтрации является наиболее высокой в начале сеанса для максимального удаления жидкости и последовательно снижается вместе с концентрацией натрия в диализате. Исследование К. Е. Lynch и соавторов [103], в котором использовалось моделирование натрия в диализате, не показало значимого уменьшения эпизодов ИГ. Тем не менее это было ретроспективное исследование, в котором моделирование натрия было назначено лечащими врачами только в 27 % сеансов, что, вероятно, способствовало исходным различиям в сопутствующих заболеваниях между двумя группами, включая более высокие потребности в

вазопрессорах до ГД в группе с моделированием натрия. В двух других рандомизированных контролируемых исследованиях, которые оценивали сочетание профилирования натрия и ультрафильтрации у пациентов с ОПП, напротив, показано меньшее количество случаев ИГ в экспериментальных группах [102, 123].

Таким образом, опираясь на имеющиеся немногочисленные данные, остается неясным, является ли профилирование натрия само по себе полезным методом ограничения ИГ в контексте ОПП и критических состояний, но, вполне вероятно, может быть эффективным в сочетании с другими стратегиями, включая моделирование ультрафильтрации и низкотемпературный диализат.

Мониторинг объема крови активно применяется в популяции хронического ГД в качестве средства прогнозирования и тем самым предотвращения гемодинамической нестабильности во время интермиттирующей ЗПТ. Два проспективных обсервационных исследования мониторинга относительного объема крови при интермиттирующем ГД у пациентов с ОПП не обнаружили какой-либо выгоды от его использования для предупреждения ИГ [162, 166]. Результаты двух исследований D. du Cheyron и соавторов (2010 и 2013), обсервационного [48] и рандомизированного контролируемого [49], также не подтвердили значительного влияния онлайн-мониторинга объема крови на смягчение ИГ.

Применение охлажденного диализата может улучшить гемодинамическую толерантность при проведении ЗПТ за счет повышения системного сосудистого сопротивления и централизации кровообращения [45]. Доказательства того, что охлажденный диализат улучшает гемодинамическую толерантность без ущерба для адекватности ЗПТ, обобщены в систематических обзорах и мета-анализах исследований для пациентов с терминальной почечной недостаточностью на хроническом ГД [114, 153]. Преимущества использования охлажденного диализата для профилактики ИГ у критически больных пациентов показаны в значительно меньшем количестве исследований и касаются применения гибридных и постоянных методик ЗПТ [50, 102, 140]. В целом снижение

температуры тела с помощью ЗПТ для улучшения гемодинамической стабильности представляется многообещающей стратегией, особенно у контингента отделений интенсивной терапии.

#### **4.3 Чрезмерная ультрафильтрация и биосовместимость диализной мембраны как факторы, ассоциированные с интрадиализной гипотензией**

Даже при отсутствии гиповолемии патофизиология гипотензии часто предполагает снижение венозного возврата к сердцу вследствие нарушения адекватной компенсаторной венokonстрикции, а также преимущественное перераспределение жидкости из внутрисосудистого в интерстициальный компартмент в условиях критического состояния и системной воспалительной реакции [170]. Инфузионная терапия для коррекции внутрисосудистого объема может привести к значительному кумулятивному гидробалансу, что является независимым фактором риска летального исхода при ОПП [130, 156], поэтому ЗПТ часто инициируется для разрешения этого состояния. Ультрафильтрация может привести к резкому снижению преднагрузки, однако восполнение из интерстиция и внутриклеточного пространства должно своевременно компенсировать потери. Если скорость удаления жидкости превышает скорость восполнения плазмы, результирующее истощение внутрисосудистого объема в контексте неадекватных компенсаторных механизмов приведет к ИГ [137]. В связи с этим предполагается, что метод ЗПТ с более медленной ультрафильтрацией и постепенным удалением эквивалентного объема жидкости за более продолжительный период, будет реже сопровождаться ИГ. Зависимость от преднагрузки, определяемая как значительное повышение СИ вследствие увеличения венозного притока к правому предсердию, может быть оценена с

помощью теста с пассивным поднятием ног, маневром, который увеличивает венозный возврат к правым отделам сердца примерно на 300 мл [110].

В исследовании X. Monnet и соавторов сообщается, что увеличение СИ на  $>9\%$  после пассивного поднятия ног предсказывало возникновение ИГ с чувствительностью  $77\%$  и специфичностью  $96\%$  [111]. В другом исследовании – L. Bitker и соавторов была проведена оценка распространенности ИГ в зависимости от увеличения преднагрузки (тест с пассивным поднятием ног) во время проведения интермиттирующего ГД у пациентов с ОПП, с помощью непрерывного анализа пульсовой волны (устройство PiCCO). Большинство гипотензивных эпизодов, возникших в исследуемой группе, не были связаны с недостаточной преднагрузкой. Авторы определили, что зависимость от преднагрузки присутствовала только в  $19\%$  случаев от общего количества ( $57\%$ ) эпизодов ИГ. Это обстоятельство подталкивает нас к суждению о том, что у многих пациентов с ОПП снижение преднагрузки, следовательно, удаление жидкости, не является основной причиной ИГ [21]. В соответствии с этим выводы F. Schortgen и соавторов [151] ранее показали, что ИГ часто возникает на начальной стадии процедуры ГД у пациентов с ОПП, до того, как произошло значительное удаление жидкости посредством ультрафильтрации. В недавнем исследовании SOCRATE [20] авторы также показали, что ИГ у пациентов с ОПП в основном возникала в течение 1-го часа сеанса интермиттирующего ГД, еще до начала ультрафильтрации (в  $73\%$  случаев от общего количества эпизодов ИГ).

Все вышеизложенное заставляет акцентировать внимание на других факторах, помимо гиповолемии, которые способствуют возникновению ИГ.

Риск ИГ определяется в том числе и характеристиками мембраны диализатора. Биологическая несовместимость мембраны диализатора может спровоцировать вазоплегический шок (включая анафилаксию). Биологическая несовместимость определяет высокую выраженность активации лейкоцитов и комплемента в экстракорпоральном контуре, в первую очередь на мембране диализатора, где кровь вступает в контакт с нефизиологическим биоматериалом [129]. Сообщения о потенциальной возможности мембран для гемодиализа

активировать систему комплемента были впервые опубликованы в 1970-х годах [134]. За последние несколько десятилетий мембраны для диализа были существенно модифицированы с целью свести к минимуму активацию комплемента. В конечном итоге первые диализные мембраны из купрофана, отличавшиеся высокой иммунореактивностью, были вытеснены модифицированными целлюлозными мембранами, а затем синтетическими мембранами из полиметилметакрилата, полиэфирсульфона, полисульфона или полиакрилонитрила [87].

Биосовместимость считается наиболее важным отличительным качеством современных синтетических мембран по сравнению с целлюлозными. Мембраны из синтетических полимеров (полиметилметакрилата, полиэфирсульфона, полисульфона или полиакрилонитрила) считаются высоко биосовместимыми и в настоящее время широко используются в повседневной клинической практике, так как практически сводят к минимуму активацию комплемента и воспалительную реакцию крови, в отличие от мембран из немодифицированной целлюлозы, используемых в прошлом [47].

Характеристики трансмембранного транспорта и биосовместимости – две важные составляющие при выборе диализной мембраны, что во многом влияет на клинический исход у пациентов с ОПП, в том числе на частоту острой гемодинамической нестабильности и анафилактоидных реакций. В то же время и современные синтетические мембраны различаются по своим характеристикам биосовместимости, что может существенно повлиять на клинические результаты [159]. К примеру, в исследовании М. Furuta и соавторов, проведенном в группе пожилых пациентов с коморбидной патологией, продемонстрировано, что использование мембран на основе полиакрилонитрила (AN69) во время интермиттирующего гемодиализа приводит к достоверно меньшей частоте эпизодов ИГ и более эффективному клиренсу воспалительных цитокинов по сравнению с диализаторами на основе ПС [63]. Гемофильтры на основе синтетических материалов имеют высокий коэффициент ультрафильтрации (более 25 мл/ч/мм рт. ст./м<sup>2</sup>), высокую диффузионную и конвективную

производительность. Они обладают высокой проницаемостью для метаболитов средней молекулярной массы и способны за счет адсорбции связывать на своей поверхности цитокины и эндотоксин, как например, мембрана на основе ПММА и ПАН, что является предпочтительным у критических больных [9].

Современные синтетические мембраны, например, на основе ПММА считаются наиболее полезными при различных гиперцитокинемических критических состояниях, что связывают с эффектом адсорбции [116]. Для кардиохирургических пациентов с ПОН так же характерно значительное повышение уровня про- и противовоспалительных цитокинов, при этом отмечается дисбаланс за счет преобладания активности провоспалительного звена [1]. Адсорбционные характеристики во многом определяют и биосовместимость. Поэтому от выбора мембраны может зависеть и гемодинамическая стабильность во время процедуры ЗПТ, что влияет на клинические результаты и достижение целевых предписаний.

В настоящее время вопрос, какие мембраны являются наиболее биосовместимыми и какие характеристики диализной мембраны способствуют ее наилучшей биосовместимости, является предметом продолжающихся исследований [157].

Принимая во внимание вышеописанные концепции и собственный опыт, мы инициировали своё исследование, полагая, что выбор мембраны может положительно повлиять на эффективность ЗПТ и клинические результаты у пациентов с ОПШ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

40 лет назад Р. Kramer впервые с успешным клиническим исходом применил методику непрерывной (постоянной) артериовенозной гемофильтрации у пациента в критическом состоянии [95]. Для лечения острой почечной дисфункции в то время в основном использовался интермиттирующий гемодиализ, но у пациентов в критическом состоянии этот метод часто был противопоказан или исключен из-за тяжелой сердечно-сосудистой нестабильности. Более пролонгированное и менее интенсивное по клиренсу течение гемофильтрации хорошо переносилось, что стало подходящей альтернативой для пациентов отделений интенсивной терапии, особенно там, где интермиттирующий гемодиализ был недоступен. Уже в течение года, следующего за первым описанием постоянной артериовенозной гемофильтрации, произошла значительная эволюция технологий постоянной заместительной почечной терапии [141]. Таким образом, гемодинамическая нестабильность, сопровождающая процедуру заместительной почечной терапии, как клиническая проблема предопределила новую направленность технологического развития методов экстракорпорального лечения при остром повреждении почек. Концепция постоянной заместительной почечной терапии совершенствовалась и приобрела собственную траекторию развития [146]. Появление гибридных методов заместительной почечной терапии также подразумевало намерение предупредить или смягчить интрадиализную нестабильность гемодинамики, стандартное оборудование для интермиттирующего гемодиализа использовалось с пониженным потоком диализата и скоростью кровотока [106].

В 1990-е годы, с постепенным появлением теории доказательной медицины, все новые, внедряемые технологии и связанная с ними медицинская практика, требовали подтверждающих доказательств. Однако это только привнесло дополнительные противоречия и не привело к полному решению проблемы. Поэтому исходя из вышеуказанных обстоятельств, проблема интрадиализной

гемодинамической нестабильности все еще не теряет актуальности. Утверждение, что постоянная заместительная почечная терапия является предпочтительной модальностью в случае гемодинамической нестабильности пациента, подкреплялось некоторыми международными и национальными рекомендациями [86, 116], но рандомизированные контролируемые исследования не продемонстрировали данного преимущества [121, 136].

О минусах продленных методик заставляет задуматься недавний вторичный анализ двух многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний (AKIKI и IDEAL-ICU), где показано, что постоянная заместительная почечная терапия по сравнению с интермиттирующей заместительной почечной терапией, была связана с более короткой выживаемостью в течение 60 дней, с большей продолжительностью искусственной вентиляции легких и вазопрессорной поддержки у пациентов с острым повреждением почек [64]. Подобные выводы оправдывают переоценку нынешних принципов и дают стимул для выполнения новых исследований. Клиническая польза различных вариантов интермиттирующей заместительной почечной терапии, сводящих к минимуму вероятность развития гемодинамической нестабильности, недостаточно изучена у критических пациентов, так как в большей степени исследования проводились применительно к больным, получающим лечение хроническим интермиттирующим гемодиализом.

Вместе с тем развитие современных аппаратов «искусственная почка», появление широких возможностей регулировок параметров процедуры позволяют в настоящее время максимально эффективно использовать интермиттирующую заместительную почечную терапию у пациентов с острым повреждением почек, в том числе с нестабильной гемодинамикой. При этом стоимость одной интермиттирующей процедуры существенно ниже по сравнению с продленной, что создает очевидную экономическую выгоду, а в совокупности с уменьшением временных затрат и снижением нагрузки на медицинский персонал побуждает к более широкому применению, а также поиску и научному обоснованию способов минимизации негативного воздействия на гемодинамику.

В данное исследование были включены 90 пациентов с ишемической болезнью сердца и приобретенными клапанными пороками, перенесших вмешательство в условиях ИК на базе кардиохирургической клиники ФГБНУ «НИИ КПССЗ» г. Кемерово с января 2014 г. по декабрь 2019 г.

Все вмешательства проведены в плановом порядке. Сведения о распределении пациентов в зависимости от пола, возраста, периоперационных особенностях представлены в таблице № 1. Статистическая оценка не выявила достоверных различий относительно возраста, пола, индекса массы тела, площади поверхности тела пациентов, длительности ИК и интраоперационной кровопотери. Следуя критериям включения и исключения, для исследования были отобраны 68 мужчин (75,6 %) и 22 женщины (24,4 %). Были проведены следующие оперативные вмешательства: Аортокоронарное шунтирование – 48 (53%) пациентам, протезирование / пластика клапанов сердца – 42 (47%).

Общий коморбидный фон в группах исследования определял достаточно высокую оценку по шкале EuroSCORE II [115], что указывает на высокий риск внутрибольничной смертности у данной категории пациентов. Последовательная оценка органной дисфункции у пациентов по шкале SOFA также подчеркивает тяжесть их состояния, что обусловлено характером проведенных вмешательств, а именно продолжительным периодом ИК (более 120 мин.). В течение 24 ч послеоперационного периода наблюдалось развитие вазоплегического синдрома. Вазоплегический синдром является распространенным проявлением гемодинамической нестабильности в практике кардиоторакальной хирургии и отличается состоянием низкого системного сосудистого сопротивления при нормальном или повышенном значении СИ. Клиническое подтверждение вазоплегического синдрома у всех пациентов основывалось на наличии низкого АДср <60 мм рт. ст. и СИ >2,4 л/мин/м<sup>2</sup> и ассоциировалось с развитием полиорганной дисфункции, включая ОПШ.

В исследовании проведена оценка частоты развития интрадиализной гипотензии. В группе 1 зафиксировано статистически значимо большее количество эпизодов снижения АДсисст <90 мм рт. ст. – у 14 (47 %) пациентов из

30 по сравнению с группой 2 - 4 (13 %) и группой 3 – 1 (3 %) соответственно (см. таблицу №4). Возникновение эпизода ИГ требовало коррекции гемодинамики путем увеличения дозировок норадреналина, введения инфузионного болюса (300 мл замещающего раствора с помощью аппарата Fresenius 5008) и уменьшения скорости ультрафильтрации, что в итоге влияло на достижение необходимых результатов. В группе 1, в которой регистрировалось наибольшее количество эпизодов ИГ, чаще имели место нарушения ритма сердца (фибриляция предсердий) – 30 % (9 пациентов), в то время как в группе 2 – в 3,33 % случаев (1 пациент), и их отсутствие в группе 3. Также в группе 1 у 2 пациентов (6,67 %) эпизод ИГ потребовал полного досрочного прекращения процедуры ЗПТ ввиду неэффективности оказываемых мероприятий для стабилизации гемодинамики, чего не происходило в группах 2 и 3. В связи с этим достижение предписанной дозы диализа стало возможным у 28 исследуемых, то есть не у всех пациентов (93,3 %) в группе 1. Возникновение ИГ не способствовало достижению целевой ультрафильтрации. В группе 1 целевой объем ультрафильтрации достигнут у 16 пациентов (53,3 %) и у 29 пациентов (96,7 %) в группе 2. В группе 3 наблюдались наиболее благополучные результаты, отсутствовали нарушения ритма сердца и случаи досрочного прекращения процедуры, у 100 % пациентов происходило полное достижение целевой ультрафильтрации и дозы диализа. Обобщенные данные представлены в таблице № 5.

В данном проспективном рандомизированном исследовании следует отметить сфокусированность на определенной популяции пациентов. Для всех включенных в исследование пациентов было характерно развитие вазоплегического синдрома и ОПП. Посткардиотомная вазоплегия часто развивается после операций с ИК и, как правило, сопровождается лактатацидозом, гипергликемией, гипокалемией и клинико-лабораторными проявлениями ССВО. Выраженность подобной симптоматики в послеоперационном периоде неодинакова и может приобретать как благоприятное, так и неблагоприятное осложненное течение с развитием ПОН, включая ОПП. Необходимость в проведении инфузионно-трансфузионной

терапии и введения вазоактивных препаратов для стабилизации гемодинамики может способствовать избыточному накоплению жидкости в интерстициальном пространстве и усугублению тяжести органной дисфункции.

Все исследуемые пациенты были исходно гемодинамически нестабильны и требовали вазопрессорной поддержки норадреналином. Условия проведения процедуры онлайн-ГДФ были одинаковы у всех пациентов и соответствовали стандартной интермиттирующей методике ЗПТ. Группа 1 считалась группой сравнения (контрольная), в группе 2 проводилась оценка эффективности охлажденного гиперосмолярного диализата, в группе 3 оценивалось влияние выбора гемофильтра на результаты.

Анализ динамики систолического артериального давления при различных вариантах ГДФ-онлайн в исследуемой популяции пациентов, позволил выявить статистически значимые различия по коэффициенту вариации, абсолютному ( $\Delta$  1 час) и относительному (% 1 час) снижению давления в 1-й час, а также абсолютному (max  $\Delta$ ) и относительному (max %) снижению АД до минимального наблюдаемого.

В группе 1 наблюдалось повышение коэффициента вариации (0,11 [0,08; 0,13]), абсолютного (33,5 [20; 40]) и относительного (27 [18; 32]) снижения давления в 1-й час, а также абсолютного (33,5 [20; 40]) и относительного (27[18; 32]) снижения давления до минимального наблюдаемого по сравнению с группами 2 и 3 ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в таблице № 10.

Исходя из полученных результатов, можно утверждать следующее:

- в группе 1 в 1-й час наблюдалось статистически значимо большее снижение давления по сравнению с остальными группами;
- в группе 1 наблюдалось статистически значимо большее снижение давления от исходного до минимально наблюдаемого, по сравнению с другими группами;
- в группе 1 наблюдался статистически значимо больший коэффициент вариации давления во время проведения процедуры, что говорит о его более высокой изменчивости по сравнению с другими группами.

Характерной особенностью является то, что снижение АД сист <90 мм рт. ст во всех случаях происходило в течение первых 60 мин процедуры онлайн-ГДФ и было связано со снижением ИССС, то есть до удаления значительного объема жидкости за счет ультрафильтрации.

На основании ИВСВЛ можно говорить об исходной интерстициальной перегрузке жидкостью у пациентов. Анализ межгрупповых значений индексов позволил выявить в группе 3 значительное статистически значимое снижение ИВСВЛ (абсолютного изменения ИВСВЛ, мл\кг: -3,2[-5; -2,3] и относительное изменение ИВСВЛ, %: -26 [-34; -20]), увеличение СИ (абсолютное изменение СИ, л/мин/м<sup>2</sup>: 0,3[0,2; 0,5] и относительное изменение СИ, %: 11[6,2; 14]), нормализацию ИГКДО и отказ от вазопрессорной поддержки норэпинефрином к концу процедуры ЗПТ по сравнению контрольной группой (p<0,05).

В группе 1 по сравнению с группой 3, напротив, отмечено статистически значимое снижение СИ (абсолютное изменение СИ, л/мин/м<sup>2</sup>: -0,1[-0,3; -0,1] и относительное изменение СИ, %: -3,9[-11; -3,6]), менее заметное уменьшение ИВСВЛ (абсолютного изменения ИВСВЛ, мл\кг: -0,45[-1; 0] и относительное изменение ИВСВЛ, %: -3,6[-9,1;0]), нормализация ИГКДО, при сохраняющейся необходимости в инфузии норадреналина (p<0,05).

В группе 2 достигалось также как и в группе 3 происходило выраженное снижение ИВСВЛ (абсолютного изменения ИВСВЛ, мл\кг: -2,5[-3,3; -1,8] и относительное изменение ИВСВЛ, %: -21[-28; -16]) по сравнению с группой 1, и также как и в группе 3 сходилась на нет необходимость в вазопрессорной поддержке норадреналином (p<0,05). Каждый случай ИГ в группе 1, как правило, сопровождался нежелательными реакциями в виде фибрилляции предсердий, что усугубляло гемодинамику и не позволяло в полной мере достичь необходимых результатов.

Таким образом, на основании полученных данных можно говорить о минимальном негативном влиянии мембран ПММА и гиперосмолярного охлажденного диализата на гемодинамику критических пациентов с ОПП во

время интермиттирующей онлайн-ГДФ по сравнению с мембранами на основе ПС, что обеспечивает достижение необходимых клинических эффектов ЗПТ (более эффективное разрешение интерстициальной легочной перегрузки жидкостью, достижение целевой дозы диализа, а также отказ от вазопрессорной поддержки кровообращения). Полученные результаты позволяют предположить относительную безопасность онлайн-ГДФ с использованием гиперосмолярного охлажденного диализата и диализаторов на основе ПММА у тяжелых реанимационных пациентов. В целом наши результаты согласуются с тем предположением, что на интрадиализные гемодинамические профили могут влиять характеристики диализных мембран, это явление, по-видимому, связано с физико-химическими и структурными свойствами мембраны. Очевидно, что требуется дальнейшая целенаправленная исследовательская работа в этом направлении.

## ВЫВОДЫ

1. У кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек в послеоперационном периоде, нуждающихся в вазопрессорной терапии, при проведении онлайн-гемодиализации с использованием гемодиализаторов на основе полиметилметакрилата по сравнению с гемодиализаторами на основе полисульфона наблюдались достоверно меньшая распространенность интрадиализной гипотензии (3 % против 47 %), абсолютное (0,3 [0,2; 0,5]) и относительное (11 [6,2; 14]) увеличение сердечного индекса, минимальные изменения коэффициента вариации АД<sub>сист</sub> (0,049 [0,04; 0,07] против 0,11 [0,08; 0,13] в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), что было сопряжено со стабилизацией гемодинамики и полным отказом от инфузии норадреналина.

2. У кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек в послеоперационном периоде, нуждающихся в вазопрессорной терапии, использование гиперосмолярного охлажденного диализата во время онлайн-гемодиализации по сравнению с изоосмолярным нормотермическим диализатом способствует достоверно меньшей распространенности интрадиализной гипотензии (13 % против 47 %), меньшей изменчивости коэффициента вариации АД<sub>сист</sub> (0,056 [0,04; 0,08] против 0,11 [0,08; 0,13] в контрольной группе,  $p < 0,05$ ), что было сопряжено с достижением целевых предписаний заместительной почечной терапии.

3. Проведение онлайн-гемодиализации с использованием гемодиализаторов на основе полисульфона и изоосмолярного диализата у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, нуждающихся в вазопрессорной терапии, наиболее отрицательно влияет на системную гемодинамику и волнометрические параметры, что препятствует полноценному достижению целевой дозы диализа, ультрафильтрации, достаточному уменьшению внесосудистой воды легких (абсолютное изменение ИВСВЛ, мл\кг: -0,45[-1; 0] и относительное изменение ИВСВЛ, %: -3,6[-9,1;0] в группе ПС против

абсолютного изменения ИВСВЛ, мл\кг: -3,2[-5; -2,3] и относительного изменения ИВСВЛ,%: -26 [-34; -20] в группе ПММА), а также отказу от дальнейшей вазопрессорной поддержки кровообращения.

4. Онлайн-гемодиализация с использованием гемодиализаторов на основе полиметилметакрилата и нормотермического изоосмолярного диализата является наиболее оптимальным исследуемым вариантом, поскольку характеризуется минимальным негативным влиянием на гемогидродинамический статус у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек, получающих вазопрессорную поддержку, что обеспечивает достижение необходимых клинических эффектов заместительной почечной терапии.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Проведение онлайн-гемодиализации с использованием гиперосмолярного охлажденного диализата или гемодиализатора на основе полиметилметакрилата рекомендуется к применению в качестве первоначальной модальности как эффективный и безопасный метод заместительной почечной терапии у критических пациентов кардиохирургического профиля с острым повреждением почек и вазоплегическим синдромом.

2. Проведение онлайн-гемодиализации с использованием гемодиализатора на основе полиметилметакрилата у кардиохирургических пациентов с острым повреждением почек и вазоплегическим синдромом необходимо рассматривать в качестве приоритетной методики, поскольку это сопряжено с минимальным негативным влиянием на гемогидродинамический статус данной категории пациентов и с наилучшим достижением необходимых клинических результатов.

3. При проведении заместительной почечной терапии у критических пациентов кардиохирургического профиля с острым повреждением почек и вазоплегическим синдромом целесообразен мониторинг волюметрических показателей гемодинамики и сердечного индекса, что позволяет детализировать гемогидродинамический статус пациента и аргументированно подходить к выбору тактики заместительной почечной терапии.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД –	артериальное давление
АД <sub>сист</sub> –	систолическое артериальное давление
АД <sub>ср</sub> –	среднее артериальное давление
ВС –	вазоплегический синдром
ГД –	гемодиализ
ГФ –	гемофильтрация
ЗПТ –	заместительная почечная терапия
ИВЛ –	искусственная вентиляция легких
ИВСВЛ –	индекс внесосудистой воды легких
ИГ –	интрадиализная гипотензия
ИГКДО -	индекс глобального конечно-диастолического объема
ИЗПТ –	интермиттирующая заместительная почечная терапия
ИиР –	ишемия и реперфузия
ИССС –	индекс системного сосудистого сопротивления
Онлайн-ГДФ –	онлайн-гемодиофильтрация
ОПП –	острое повреждение почек
ОИТ –	отделение интенсивной терапии
ПС –	полисульфон
ПММА –	полиметилметакрилат
ПЗПТ –	постоянная заместительная почечная терапия
ПОН –	полиорганная недостаточность
СИ –	сердечный индекс
СПОН –	синдром полиорганной недостаточности
ССВО –	синдром системного воспалительного ответа
ТПТД –	транспульмональная термодилюция
KDIGO –	Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute

Kidney Injury Work Group

URR – urea reduction ratio

SOFA – шкала оценки последовательной полиорганной  
недостаточности (Sequential Organ Failure Assessment)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Бабаев, М. А. Причины возникновения полиорганной недостаточности при кардиохирургических операциях в условиях искусственного кровообращения / М. А. Бабаев, А. А. Еременко, Л. И. Винницкий [и др.] // Общая реаниматология. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 76-81.
2. Заболотских, И. Б. Периоперационное ведение пациентов с почечной недостаточностью / И. Б. Заболотских, В. С. Афончиков, А. Ж. Баялиева [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 5. – С. 6-22.
3. Каменщиков, Н. О. Острое повреждение почек в кардиохирургии: определение, эпидемиология, исходы и социально-экономическая значимость / Н. О. Каменщиков, Ю. К. Подоксенов, М. Л. Дьякова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2020. – Т. 24, № 4. – С. 11-21.
4. Костямин, Ю. Д. Кардиохирургически-ассоциированное острое повреждение почек // Ю. Д. Костямин, И. С. Греков // Пермский медицинский журнал. – 2021. – Т. 38, № 5. – С. 93-105.
5. Кричевский, Л. А. Терапия терлип्रेसином вазоплегического синдрома при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением / Л. А. Кричевский, А. А. Дворядкин, В. Ю. Рыбаков [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. – С. 34-40.
6. Лашутин, С. В. Мировая история гемодиализа / С. В. Лашутин // Нефрология. – 2004. – Т. 8, № 3. – С. 107-112.
7. Рей, С. И. Острое почечное повреждение – 2020: эпидемиология, критерии диагностики, показания, сроки начала и модальность заместительной почечной терапии / С. И. Рей, Г. А. Бердников, Н. В. Васина // Анестезиология и реаниматология. – 2020. – № 5. – С. 63-69.
8. Рей, С. И. Острое почечное повреждение у кардиохирургических больных / С. И. Рей, Г. А. Бердников, Л. Н. Зими́на [и др.] // Неотложная медицинская помощь. – 2020. – Т. 9, № 3. – С. 383-390.

9. Рубцов, М. С. Современные экстракорпоральные методы лечения критических состояний, обусловленных системным воспалительным ответом (обзор литературы) / М. С. Рубцов, Д. Л. Шукевич // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 4. – С. 20-30.

10. Смирнов, А. В. Острое повреждение почек: Ч. I / А. В. Смирнов, А. Ш. Румянцев // Нефрология. – 2020. – Т. 24, № 1. – С. 67-95.

11. Строков, А. Г. Управление термальным балансом с целью профилактики интрадиализной гипотензии / А. Г. Строков, Я. Л. Поз, К. Н. Крышин // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2012. – Vol. 14, № 4. – С. 59-64.

12. Abel, J. J. On the removal of diffusible substances from the circulating blood of living animals by dialysis / J. J. Abel, L. G. Rowntree, B. B. Turner // Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics. – 1914. – Vol. 5, № 3. – P. 275-316

13. Alfirevic, A. Transfusion increases the risk for vasoplegia after cardiac operations / A. Alfirevic, M. Xu, D. Johnston [et al.] // The Annals of thoracic surgery. – 2011. – Vol. 92, № 3. – P. 812-819.

14. Assimon, M. M. Definitions of intradialytic hypotension / M. M. Assimon, J. E. Flythe // Seminars in dialysis. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 464-472

15. Bagshaw, S. M. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis / S. M. Bagshaw, L. R. Berthiaume, A. Delaney [et al.] // Critical care medicine. – 2008. – Vol. 36, № 2. – P. 610-617.

16. Barnes, T. J. Vasoplegia after cardiopulmonary bypass: A narrative review of pathophysiology and emerging targeted therapies / T. J. Barnes, M. A. Hockstein, C. S. Jabaley // SAGE open medicine. – 2020. – Vol. 8. – P. 2050312120935466.

17. Basile, D. P. Impaired endothelial proliferation and mesenchymal transition contribute to vascular rarefaction following acute kidney injury / D. P. Basile, J. L. Friedrich, J. Spahic [et al.] // American Journal of Physiology-Renal Physiology. – 2011. – Vol. 300, № 3. – P. 721-733.

18. Bellomo, R. A prospective comparative study of continuous arteriovenous hemodiafiltration and continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients / R. Bellomo, G. Parkin, J. Love [et al.] // *American journal of kidney diseases*. – 1993. – Vol. 21, № 4. – P. 400-404.
19. Bellomo, R. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients / R. Bellomo, A. Cass, R. Norton [et al.] // *The New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 17. – P. 1627-1638.
20. Bigé, N. Bedside prediction of intradialytic hemodynamic instability in critically ill patients: the SOCRATE study / N. Bigé, J. R. Lavillegrand, J. Dang [et al.] // *Annals of intensive care*. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 1-8.
21. Bitker, L. Prevalence and risk factors of hypotension associated with preload-dependence during intermittent hemodialysis in critically ill patients / L. Bitker, F. Bayle, H. Yonis [et al.] // *Critical Care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 1-11.
22. Bone, R. C. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP / SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians / R. C. Bone, R. A. Balk, F. B. Cerra [et al.] // *Chest*. – 1992. – Vol. 101, № 6. – P. 1644-1655.
23. Bonventre, J. V. Daily hemodialysis-will treatment each day improve the outcome in patients with acute renal failure? / J. V. Bonventre // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346, № 5. – P. 362-364.
24. Bouchard, J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury / J. Bouchard, S. B. Soroko, G. M. Chertow [et al.] // *Kidney international*. – 2009. – Vol. 76, № 4. – P. 422-427.
25. Bouman, C. S. C. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial / C. S. C. Bouman, H. M. Oudemans-van Straaten, M. Heleen [ et al.] // *Critical care medicine*. – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2205-2211.

26. Bowry, S. K. Blood-incompatibility in haemodialysis: alleviating inflammation and effects of coagulation / S. K. Bowry, F. Kircelli, R. Himmele [et al.] // *Clinical Kidney Journal*. – 2021. – Vol. 14, № 4. – P. 59-71.

27. Brescia, M. J. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula / M. J. Brescia, J. E. Cimino, K. Appel [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1966. – Vol. 275, № 20. – P. 1089-1092.

28. Brochard, L. An official ATS / ERS / ESICM / SCCM / SRLF statement: prevention and management of acute renal failure in the ICU patient: an international consensus conference in intensive care medicine / L. Brochard, F. Abroug, M. Brenner [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2010. – Vol. 181, № 10. – P. 1128-1155

29. Brummelhuis, W. J. Sodium profiling, but not cool dialysate, increases the absolute plasma refill rate during hemodialysis / W. J. Brummelhuis, R. J. van Geest, L. J. van Schelven [et al.] // *ASAIO Journal*. – 2009. – Vol. 55, № 6. – P. 575-580.

30. Brunet, S. Diffusive and convective solute clearances during continuous renal replacement therapy at various dialysate and ultrafiltration flow rates / S. Brunet, M. Leblanc, D. Geadah [et al.] // *American journal of kidney diseases*. – 1999. – Vol. 34, № 3. – P. 486-492.

31. Btaiche, I. F. Amino acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy / I. F. Btaiche, R. A. Mohammad, C. Alaniz [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2008. – Vol. 28, № 5. – P. 600-613.

32. Burchardi, H. History and development of continuous renal replacement techniques / H. Burchardi // *Kidney International-Supplements*. – 1998. – Vol. 66. – P. 120-124.

33. Busse, L. W. Vasoplegic syndrome following cardiothoracic surgery-review of pathophysiology and update of treatment options / L. W. Busse, N. Barker, C. Petersen // *Critical Care*. – 2020. – Vol. 24, № 1. – P. 1-11

34. Carden, D. L. Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury / D. L. Carden, D. N. Granger // *The Journal of pathology*. – 2000. – Vol. 190, № 3. – P. 255-266.
35. Chakraborty, R. K. Systemic inflammatory response syndrome [Internet] / R. K. Chakraborty, B. Burns // *StatPearls*. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547669>.
36. Chen, G. Y. Sterile inflammation: sensing and reacting to damage / G. Y. Chen, G. Nuñez // *Nature Reviews Immunology*. – 2010. – Vol. 10, № 12. – P. 826-837.
37. Cheung, A. K. The hemodialysis membranes: a historical perspective, current state and future prospect / A. K. Cheung, J. K. Leypoldt // *Seminars in nephrology*. – 1997. – Vol. 17, № 3. – P. 196-213.
38. Clark, W. R. Renal replacement therapy quantification in acute renal failure / W. R. Clark, B. A. Mueller, M. A. Kraus [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. – 1998. – Vol. 13, № 6. – P. 86-90.
39. Claure-Del Granado, R. Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis / R. Claure-Del Granado, E. Macedo [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. 467-475.
40. Clec'h, C. Efficacy of renal replacement therapy in critically ill patients: a propensity analysis / C. Clec'h, M. Darmon, A. Lautrette [et al.] // *Critical care*. – 2012. – Vol. 16, № 6. – P. 1-9.
41. Datt, V. Vasoplegic syndrome after cardiovascular surgery: A review of pathophysiology and outcome-oriented therapeutic management / V. Datt, R. Wadhwa, V. Sharma [et al.] // *Journal of Cardiac Surgery*. – 2021. – Vol. 36, № 10. – P. 3749-3760.
42. Davenport, A. New dialysis technology and biocompatible materials / A. Davenport // *Scientific Aspects of Dialysis Therapy*. – 2017. – Vol. 189. – P. 130-136.

43. Day, J. R. S. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass / J. R. S. Day, K. M. Taylor // *International journal of surgery*. – 2005. – Vol. 3, № 2. – P. 129-140.
44. Djordjević, A. Acute kidney injury after open-heart surgery procedures / A. Djordjević, S. Šušak, L. Velick [et al.] // *Acta clinica Croatica*. – 2021. – Vol. 60, № 1. – P. 120-126.
45. Doshi, M. Approach to intradialytic hypotension in intensive care unit patients with acute renal failure / M. Doshi, P. T. Murray // *Artificial organs*. – 2003. – Vol. 27, № 9. – P. 772-780.
46. Douvris, A. Interventions to prevent hemodynamic instability during renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review / A. Douvris, G. Malhi, S. Hiremath [et al.] // *Critical care*. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 1-11
47. Douvris, A. Mechanisms for hemodynamic instability related to renal replacement therapy: a narrative review / A. Douvris, K. Zeid, S. Hiremath [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2019. – Vol. 45, № 10. – P. 1333-1346
48. du Cheyron, D. Blood volume and blood temperature-controlled hemodialysis in critically ill patients: a 6-month, case-matched, open-label study / D. du Cheyron, O. Lucidarme, N. Terzi [et al.] // *Blood purification*. – 2010. – Vol. 29, № 3. – P. 245-251.
49. du Cheyron, D. Use of online blood volume and blood temperature monitoring during haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a single-centre randomized controlled trial / D. du Cheyron, N. Terzi, A. Seguin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2013. – Vol. 28, № 2. – P. 430-437.
50. Edrees, F. Y. A pilot study evaluating the effect of cooler dialysate temperature on hemodynamic stability during prolonged intermittent renal replacement therapy in acute kidney injury / F. Y. Edrees, S. Katari, J. D. Baty [et al.] // *Critical care medicine*. – 2019. – Vol. 47, № 2. – P. 74-80.
51. Elliott, M. R. Nucleotides released by apoptotic cells act as a find-me signal to promote phagocytic clearance / M. R. Elliott, F. B. Chekeni, P. C. Trampont [et al.] // *Nature*. – 2009. – Vol. 461, № 7261. – P. 282-286.

52. El-Menyar, A. Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS): Is It Preventable or Inevitable? / A. El-Menyar, A. T. Hassan, E. R. Zakaria [et al.] // International Journal of Clinical Medicine. – 2012. – Vol. 3. – P. 722-730.

53. Eloit, S. Impact of hemodialysis duration on the removal of uremic retention solutes / S. Eloit, W. Van Biesen, A. Dhond [et al.] // Kidney international. – 2008. – Vol. 73, № 6. – P. 765-770.

54. Elseviers, M. M. Renal replacement therapy is an independent risk factor for mortality in critically ill patients with acute kidney injury / M. M. Elseviers, R. L. Lins, P. Van der Niepen [et al.] // Critical Care. – 2010. – Vol. 14, № 6. – P. 1-9.

55. Ethgen, O. Economics of dialysis dependence following renal replacement therapy for critically ill acute kidney injury patients / O. Ethgen, A. G. Schneider, S. M. Bagshaw [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 54-61.

56. Evora, P. R. B. Methylene blue for vasoplegic syndrome treatment in heart surgery: fifteen years of questions, answers, doubts and certainties / P. R. B. Evora, P. J. F. Ribeiro, W. V. A. Vicente [et al.] // Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery. – 2009. – Vol. 24. – P. 279-288.

57. Falkenhagen, D. A clinical study on different cellulosic dialysis membranes / D. Falkenhagen, T. Bosch, G. S. Brown [et al.] // Nephrology Dialysis Transplantation. – 1987. – Vol. 2, № 6. – P. 537-545.

58. Ferreira, L. F. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients / L. F. Ferreira, D. P. Bota, A. Bross [et al.] // JAMA, the journal of the American Medical Association. – 2001. – Vol. 286, № 14. – P. 1754-1758.

59. Fischer, G. W. Vasoplegia during cardiac surgery: current concepts and management / G. W. Fischer, M. A. Levin // Seminars in thoracic and cardiovascular surgery. – 2010. – Vol. 22, № 2. – P. 140-144.

60. Flythe, J. E. Dialysate sodium: rationale for evolution over time / J. E. Flythe, F. R. Mc Causland // Seminars in dialysis. – 2017. – Vol. 30, № 2. – P. 99-111.

61. Friedrich, J. O. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis / J. O. Friedrich, R. Wald, S. M. Bagshaw [et al.] // *Critical care*. – 2012. – Vol. 16, № 4. – P. 1-16.

62. Fuhrman, D. Y. Epidemiology and pathophysiology of cardiac surgery-associated acute kidney injury / D. Y. Fuhrman, J. A. Kellum // *Current Opinion in Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 30, № 1. – P. 60-65.

63. Furuta, M. A crossover study of the acrylonitrile-co-methallyl sulfonate and polysulfone membranes for elderly hemodialysis patients: the effect on hemodynamic, nutritional, and inflammatory conditions / M. Furuta, T. Kuragano, A. Kida [et al.] // *ASAIO Journal*. – 2011. – Vol. 57, № 4. – P. 293-299.

64. Gaudry, S. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury: a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies / S. Gaudry, F. Grolleau, S. Barbar [et al.] // *Critical care (London, England)*. – 2022. – Vol. 26, № 1. – P. 93.

65. Gomes, W. J. Vasoplegic syndrome after open heart surgery / W. J. Gomes, A. C. Carvalho, J. H. Palma [et al.] // *Journal of Cardiovascular Surgery*. – 1998. – Vol. 39, № 5. – P. 619.

66. Gomes, W. J. Vasoplegic syndrome: a new dilemma / W. J. Gomes, A. C. Carvalho, J. H. Palma [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1994. – Vol. 107, № 3. – P. 942-943.

67. Gottschalk, C. W. History of the science of dialysis / C. W. Gottschalk, S. K. Fellner // *American journal of nephrology*. – 1997. – Vol. 17, № 3-4. – P. 289-298.

68. Graham, T. Liquid diffusion applied to analysis / T. Graham // *Journal of the Franklin Institute*. – 1861. – Vol. 72, № 4. – P. 273-276.

69. Harky, A. Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery: a Comprehensive Literature Review / A. Harky, M. Joshi, S. Gupta [et al.] // *Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2020. – Vol. 35, № 2. – P. 211.

70. Henderson, L. W. Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality / L. W. Henderson, C. K. Colton, C. A. Ford // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. – 1975. – Vol. 85, № 3. – P. 372-391.

71. Henderson, L. W. Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration) / L. W. Henderson, A. Besard, A. Michaels [et al.] // *ASAIO Journal*. – 1967. – Vol. 13, № 1. – P. 216-222.

72. Hildebrand, F. The importance of cytokines in the posttraumatic inflammatory reaction / F. Hildebrand, H. C. Pape, C. Krettek // *Der Unfallchirurg*. – 2005. – Vol. 108, № 10. – P. 793-803.

73. Himmelfarb, J. Quantitating urea removal in patients with acute renal failure: lost art or forgotten science? / J. Himmelfarb, T. A. Ikizler // *Seminars in Dialysis*. – 2000 – Vol. 13, № 3. – P. 147-149.

74. Himmelfarb, J. The use of biocompatible dialysis membranes in acute renal failure / J. Himmelfarb, R. M. Hakim // *Advances in renal replacement therapy*. – 1997. – Vol. 4, № 2. – P. 72-80.

75. Himmelfarb, J. Urea volume of distribution exceeds total body water in patients with acute renal failure / J. Himmelfarb, J. Evanson, R. M. Hakim [et al.] // *Kidney international*. – 2002. – Vol. 61, № 1. – P. 317-323.

76. Hoste, E. A. J. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study / E. A. J. Hoste, S. M. Bagshaf, R. Bellomo [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2015. – Vol. 41, № 8. – P. 1411-1423.

77. Hoste, E. A. J. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury / E. A. J. Hoste, J. A. Kellum, N. M. Selby [et al.] // *Nature Reviews Nephrology*. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 607-625.

78. Hotchkiss, R. S. Cell death / R. S. Hotchkiss, A. Strasser, J. E. McDunn [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361. – P. 1570-1583

79. Ikizler, T. A. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure / T. A. Ikizler, M. T. Sezer, P. J. Flakoll [et al.] // *Kidney international*. – 2004. – Vol. 65, № 2. – P. 725-732.

80. Jacobs, C. Renal replacement therapy by hemodialysis: an overview / C. Jacobs // *Nephrologie & therapeutique*. – 2009. – Vol. 5, № 4. – P. 306-312.
81. Jun, M. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Jun, H. J. L. Heerspink, T. Ninomiya [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2010. – Vol. 5, № 6. – P. 956-963.
82. Kanagasundaram, N. S. Dosing intermittent haemodialysis in the intensive care unit patient with acute renal failure-estimation of urea removal and evidence for the regional blood flow model / N. S. Kanagasundaram [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2008. – Vol. 23, № 7. – P. 2286-2298.
83. Kanagasundaram, N. S. Prescribing an equilibrated intermittent hemodialysis dose in intensive care unit acute renal failure / N. S. Kanagasundaram, T. Greene, A. B. Larive [et al.] // *Kidney international*. – 2003. – Vol. 64, № 6. – P. 2298-2310.
84. Karvellas, C. J. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / C. J. Karvellas, M. R. Farhat, I. Sajjad [et al.] // *Critical care*. – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 1-10.
85. Kdigo, A. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / A. Kdigo // *Kidney Int Suppl*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 1-138.
86. Kellum, J. A. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury / J. A. Kellum, N. Lameire, P. Aspelin [et al.] // *Kidney international supplements*. – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 1-138.
87. Kerr, P. G. Membranes for haemodialysis / P. G. Kerr, L. Huang // *Nephrology*. – 2010. – Vol. 15, № 4. – P. 381-385.
88. Kessler, M. European best practice guidelines for haemodialysis (part. 1) / M. Kessler, B. Canaud, L. A. Pedrini [et al.] // *Nephrology, dialysis, transplantation*. – 2002. – Vol. 17. – P. 114.

89. Khwaja, A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury / A. Khwaja // *Nephron Clinical Practice*. – 2012. – Vol. 120, № 4. – P. 179-184.
90. Klausner, J. M. Reperfusion pulmonary edema / J. M. Klausner [et al.] // *Jama*. – 1989. – Vol. 261, № 7. – P. 1030-1035.
91. Klinkmann, H. The consensus conference on biocompatibility-a contribution to the solution of the biocompatibility puzzle / H. Klinkmann, U. Baurmeister, A. M. Davison // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1994. – Vol. 9. – P. 1-2.
92. Kolff, W. J. The artificial kidney: a dialyser with a great area. 1944 / W. J. Kolff, H. T. Berk, M. Ter Welle [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1997. – Vol. 8, № 12. – P. 1959-1965.
93. Kooman, J. EBPG guideline on haemodynamic instability / J. Kooman, A. Basci, F. Pizzarelli [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – Vol. 22, № 2. – P. 22-44.
94. Kramer, P. Arteriovenous haemofiltration: a new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics / P. Kramer, W. Wigger, J. Rieger [et al.] // *Klinische Wochenschrift*. – 1977. – Vol. 55, № 22. – P. 1121-1122.
95. Kramer, P. Continuous arteriovenous haemofiltration. A new kidney replacement therapy / P. Kramer, J. Schrader, W. Bohnsack [et al.] // *Proceedings of the European Dialysis and Transplant Association. European Dialysis and Transplant Association*. – 1981. – Vol. 18. – P. 743-749.
96. Kumar, A. B. Association between postoperative acute kidney injury and duration of cardiopulmonary bypass: a meta-analysis / A. B. Kumar, M. Suneja, E. O. Bayman [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2012. – Vol. 26, № 1. – P. 64-69.
97. Lauer, A. Continuous arteriovenous hemofiltration in the critically ill patient: clinical use and operational characteristics / A. Lauer [et al.] // *Annals of Internal Medicine*. – 1983. – Vol. 99, № 4. – P. 455-460.

98. Leballo, G. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: pathophysiology and diagnostic modalities and management / G. Leballo, P. M. Chakane // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 205-212.
99. Leber, H. W. Hemodiafiltration: a new alternative to hemofiltration and conventional hemodialysis / H. W. Leber, V. Wizemann, G. Goubeaud [et al.] // *Artificial Organs*. – 1978. – Vol. 2, № 2. – P. 150-153.
100. Leite, T. T. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system / T. T. Leite, E. Macedo, S. M. Pereira [et al.] // *Critical care*. – 2013. – Vol. 17, № 2. – P. 1-9.
101. Levin, M. A. Early on-cardiopulmonary bypass hypotension and other factors associated with vasoplegic syndrome / M. A. Levin, H. M. Lin, J. G. Castillo [et al.] // *Circulation*. – 2009. – Vol. 120, № 17. – P. 1664-1671.
102. Lima, E. Q. Prevention of intradialytic hypotension in patients with acute kidney injury submitted to sustained low-efficiency dialysis / E. Q. Lima, R. G. Silva, E. L. S. Donad [et al.] // *Renal failure*. – 2012. – Vol. 34, № 10. – P. 1238-1243.
103. Lynch, K. E. Sodium modelling to reduce intradialytic hypotension during haemodialysis for acute kidney injury in the intensive care unit / K. E. Lynch, F. Ghassemi, J. E. Flythe [et al.] // *Nephrology*. – 2016. – Vol. 21, № 10. – P. 870-877.
104. Manns, M. Intradialytic renal haemodynamics-potential consequences for the management of the patient with acute renal failure / M. Manns, M. H. Sigler, B. P. Teehan // *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association*. – 1997. – Vol. 12, № 5. – P. 870-872.
105. Mao, H. Cardiac surgery-associated acute kidney injury / H. Mao, N. Katz, W. Ariyanon [et al.] // *Cardiorenal medicine*. – 2013. – Vol. 3, № 3. – P. 178-199.
106. Marshall, M. R. Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy / M. R. Marshall, T. A. Golper, M. J. Shaver [et al.] // *Kidney international*. – 2001. – Vol. 60, № 2. – P. 777-785.
107. Massoth, C. Diagnosis of Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury / C. Massoth, A. Zarbock // *Journal of Clinical Medicine*. – 2021. – Vol. 10, №

16. – P. 3664.

108. Mehaffey, J. H. Methylene blue for vasoplegic syndrome after cardiac operation: early administration improves survival / J. H. Mehaffey, L. E. Johnston, R. B. Hawkins [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2017. – Vol. 104, № 1. – P. 36-41.

109. Mekontso-Dessap, A. Risk factors for post-cardiopulmonary bypass vasoplegia in patients with preserved left ventricular function / A. Mekontso-Dessap, R. Houel, C. Soustelle [et al.] // *The Annals of thoracic surgery*. – 2001. – Vol. 71, № 5. – P. 1428-1432.

110. Monnet, X. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! / X. Monnet, J. L. Teboul // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 1-3.

111. Monnet, X. The passive leg raising test to guide fluid removal in critically ill patients / X. Monnet, F. Cipriani, L. Camous [et al.] // *Annals of intensive care*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 1-11.

112. Moser, M. Kindlin-3 is essential for integrin activation and platelet aggregation / M. Moser, B. Nieswandt, S. Ussar [et al.] // *Nature medicine*. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 325-330.

113. Müller, F. Platelet polyphosphates are proinflammatory and procoagulant mediators in vivo / F. Müller, N. J. Mutch, W. A. Schenk [et al.] // *Cell*. – 2009. – Vol.139, № 6. – P. 1143-1156.

114. Mustafa, R. A. Effect of lowering the dialysate temperature in chronic hemodialysis: a systematic review and meta-analysis / R. A. Mustafa, F. Bdair, E. A. Akl [et al.] // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. – 2016. – Vol. 11, № 3. – P. 442-457.

115. Nashef, S. A. EuroSCORE II / S. A. Nashef, F. Roques, L. D. Sharples [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 41, № 4. – P. 734-745.

116. Nishida, O. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016 / O. Nishida, T. Shigematsu, T. Sadahiro [et al.] // *Journal of intensive care*. – 2018. – Vol. 6, № 1. – P. 1-55.

117. Nosé, Y. Dr. Kolff: the godfather of artificial organ technologies (February 14, 1911–February 11, 2009) / Y. Dr. Nosé, J. Willem // *Artificial Organs*. – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 389-402.

118. O’Neal, J. B. Acute kidney injury following cardiac surgery: current understanding and future directions / J. B. O’Neal, A. D. Shaw, F. T. Billings // *Critical care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 1-9.

119. Ogawa, S. Hypoxia-induced increased permeability of endothelial monolayers occurs through lowering of cellular cAMP levels / S. Ogawa, S. Koga, K. Kuwabara [et al.] // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 1992. – Vol. 262, № 3. – P. 546-554.

120. Omar, S. Cardiac vasoplegia syndrome: pathophysiology, risk factors and treatment / S. Omar, A. Zedan, K. Nugent // *The American journal of the medical sciences*. – 2015. – Vol. 349, № 1. – P. 80-88.

121. Ostermann, M. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference / M. Ostermann, R. Bellomo, E. A. Burdmann [et al.] // *Kidney international*. – 2020. – Vol. 98, № 2. – P. 294-309.

122. Paganini, E. P. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure / E. P. Paganini, M. Tapolyai, M. Goormasti [et al.] // *American journal of kidney diseases*. – 1996. – Vol. 28, № 5. – P. 81-89.

123. Paganini, E. P. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study / E. P. Paganini, D. Sandy, L. Moreno [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 1996. – Vol. 11, № 8. – P. 32-37.

124. Palevsky, P. M. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury (*New England Journal of Medicine* (2008) 359, (7-20)) / P. M. Palevsky, J. H. Zhang, T. Z. O’Connor [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2009. – Vol. 361, № 24. – P. 2391.

125. Palevsky, P. M. Renal replacement therapy in acute kidney injury / P. M. Palevsky // *Advances in chronic kidney disease*. – 2013. – Vol. 20, № 1. – P. 76-84.
126. Pannu, N. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review / N. Pannu, S. Klarenbach, N. Wiebe [et al.] // *JaMa*. – 2008. – Vol. 299, № 7. – P. 793-805.
127. Park, S. W. Paneth cell-derived interleukin-17A causes multiorgan dysfunction after hepatic ischemia and reperfusion injury / S. W. Park, M. Kim, K. M. Brown [et al.] // *Hepatology*. – 2011. – Vol. 53, № 5. – P. 1662-1675.
128. Paskalev, D. N. Georg Haas (1886-1971): The forgotten hemodialysis pioneer / D. N. Paskalev // *Dialysis and Transplantation*. – 2001. – Vol. 30, № 12. – P. 828-832.
129. Patel, S. The impact of dialysis modality and membrane characteristics on intradialytic hypotension / S. Patel, J. G. Raimann, P. Kotanko // *Seminars in Dialysis*. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 518-531.
130. Paye, D. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure / D. Payen, A. C. de Pont, Y. Sakr [et al.] // *Critical care*. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P. 1-7.
131. Pereira, B. J. G. Comparison of First Use and Reuse of Cuprophan Membranes on Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-1 $\beta$  Production by Blood Mononuclear Cells / B. J. G. Pereira, A. J. King, D. D. Poutsika [et al.] // *American journal of kidney diseases*. – 1993. – Vol. 22, № 2. – P. 288-295.
132. Piccinni, P. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock / P. Piccinni, M. Dan, S. Barbacini [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 80-86.
133. Pickkers, P. Acute kidney injury in the critically ill: an updated review on pathophysiology and management / P. Pickkers, M. Darmon, E. Hoste [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2021. – Vol. 47, № 8. – P. 835-850.

134. Poothullil, J. Anaphylaxis from the product (s) of ethylene oxide gas / J. Poothullil, A Shimizu, R. P. Day [et al.] // *Annals of internal medicine.* – 1975. – Vol. 82, № 1. – P. 58-60.

135. Priyanka, P. The impact of acute kidney injury by serum creatinine or urine output criteria on major adverse kidney events in cardiac surgery patients / P. Priyanka, A. Zabrock, J. Izawa [et al.] // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery.* – 2021. – Vol. 162, № 1. – P. 143-151.

136. Rabindranat, K. S. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults / K. S. Rabindranat, J. Adams, A. M. MacLeod [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2007. – № 3.

137. Reilly, R. F. Attending rounds: a patient with intradialytic hypotension / R. F. Reilly // *Clinical journal of the American Society of Nephrology.* – 2014. – Vol. 9, № 4. – P. 798-803.

138. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // *New England Journal of Medicine.* – 2009. – Vol. 361, № 17. – P. 1627-1638.

139. Rittirsch, D. Role of complement in multiorgan failure / D. Rittirsch, H. Redl, M. Huber-Lang // *Clinical & developmental immunology.* – 2012. – Vol. 20. – P. 962927.

140. Robert, R. Benefits of an early cooling phase in continuous renal replacement therapy for ICU patients / R. Robert, J. E. Méhaud, N. Timricht [et al.] // *Annals of Intensive Care.* – 2012. – Vol. 2, № 1. – P. 1-7.

141. Ronco, C. Continuous Renal Replacement Therapy: Forty-year Anniversary / C. Ronco // *The International journal of artificial organs.* – 2017. – Vol. 40, № 6. – P. 257-264.

142. Ronco, C. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial / C. Ronco [et al.] // *The Lancet.* – 2000. – Vol. 356, № 9223. – P. 26-30.

143. Ronco, C. Potential interventions in sepsis-related acute kidney injury / C. Ronco, J. A. Kellum, R. Bellomo [et al.] // *Clinical journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 3, № 2. – P. 531-544.

144. Ronco, C. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversy and consensus / C. Ronco, Z. Ricci, D. De Backer [et al.] // *Critical Care*. – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 1-11

145. Salvadori, M. Update on ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation: Pathogenesis and treatment / M. Salvadori, G. Rosso, E. Bertoni // *World Journal of Transplantation*. – 2015. – Vol. 5, № 2. – P. 52.

146. Samoni, S. Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill Patient: From Garage Technology to Artificial Intelligence / S. Samoni, F. Husain-Syed, G. Villa [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2021. – Vol. 11, №. 1. – P. 172.

147. Saudan, P. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure / P. Saudan, M. Niederberger, S. De Seigneux [et al.] // *Kidney international*. – 2006. – Vol. 70, № 7. – P. 1312-1317.

148. Schefold, J. C. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial / J. C. Schefold, S. Haehling, R. Pischowski [et al.] // *Critical care*. – 2014. – Vol. 18, № 1. – P. 1-11.

149. Schif, H. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure / H. Schiff, S. M. Lang, R. Fischer // *New England Journal of Medicine*. – 2002. – Vol. 346, № 5. – P. 305-310.

150. Schneider, A. G. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / A. G. Schneider, R. Bellomo, S. M. Bagshaw [et al.] // *Intensive care medicine*. – 2013. – Vol. 39, № 6. – P. 987-997.

151. Schortgen, F. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines / F. Schortgen, N. Soubrier, C. Delclaux [et al.] // *American journal of respiratory and critical care medicine*. – 2000. – Vol. 162, № 1. – P. 197-202.

152. Scribner, B. H. The treatment of chronic uremia by means of intermittent hemodialysis: a preliminary report / B. H. Scribner, S. Ahmad, A. L. Babb [et al.] // *ASAIO Journal*. – 1960. – Vol. 6, № 1. – P. 114-122
153. Selby, N. M. A systematic review of the clinical effects of reducing dialysate fluid temperature / N. M. Selby, C. W. McIntyre // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – Vol. 21, № 7. – P. 1883-1898.
154. Shaefi, S. Vasoplegia after cardiovascular procedures-pathophysiology and targeted therapy / S. Shaefi, A. Mittel, J. Klick [et al.] // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 1013-1022.
155. Sharma, S. Intradialytic hypotension in acute kidney injury requiring renal replacement therapy / S. Sharma, S. S. Waikar // *Seminars in Dialysis*. – 2017. – Vol. 30, № 6. – P. 553-558.
156. Silversides, J. A. Fluid balance, intradialytic hypotension, and outcomes in critically ill patients undergoing renal replacement therapy: a cohort study / J. A. Silversides, R. Pinto, R. Kuint [et al.] // *Critical care*. – 2014. – Vol. 18, № 6. – P. 1-10.
157. Skinner, S. C. Hemodialysis-Related Complement and Contact Pathway Activation and Cardiovascular Risk: A Narrative Review / S. C. Skinner, V. K. Derebail, C. J. Poulto [et al.] // *Kidney Medicine*. – 2021. – Vol. 3, № 4. – P. 607-618.
158. Smith, O. M. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial / O. M. Smith, R. Wald, N. K. J. Adhikari [et al.] // *Trials*. – 2013. – Vol. 14, № 1. – P. 1-9.
159. Subramanian, S. Influence of dialysis membranes on outcomes in acute renal failure: a meta-analysis / S. Subramanian, R. Venkataraman, J. A. Kellum // *Kidney international*. – 2002. – Vol. 62, № 5. – P. 1819-1823.
160. Sun, X. Is incidence of postoperative vasoplegic syndrome different between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery? / X. Sun, L. Zhang, P. C. Hill [et al.] // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2008. – Vol. 34, № 4. – P. 820-825.

161. Tam, P. Y. Slow continuous hemodialysis for the management of complicated acute renal failure in an intensive care unit / P. Y. Tam, S. Huraib, B. Mahan [et al.] // *Clinical nephrology*. – 1988. – Vol. 30, № 2. – P. 79-85.

162. Tanguay, T. A. Predicting episodes of hypotension by continuous blood volume monitoring among critically ill patients in acute renal failure on intermittent hemodialysis / T. A. Tanguay, L. Jensen, C. Johnston // *Sepsis*. – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 19-25.

163. Teschan, P. E. Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Annals of Internal Medicine*, 53: 992-1016, 1960 / P. E. Teschan, C. R. Baxter, T. F. O'Brien [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 1998. – Vol. 9, № 12. – P. 2384-2397.

164. Tolwani, A. J. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure / A. J. Tolwani, R. C. Campbell, B. S. Stofan [et al.] // *Journal of the American Society of Nephrology*. – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 1233-1238.

165. Tominaga, G. T. Vascular complications of continuous arteriovenous hemofiltration in trauma patients / G. T. Tominaga, M. Ingegno, C. Ceraldi [et al.] // *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. – 1993. – Vol. 35, № 2. – P. 285-289.

166. Tonelli, M. Blood volume monitoring in intermittent hemodialysis for acute renal failure / M. Tonelli, P. Astephen, P. Andreou [et al.] // *Kidney international*. – 2002. – Vol. 62, № 3. – P. 1075-1080.

167. Troyanov, S. Solute clearances during continuous venovenous haemofiltration at various ultrafiltration flow rates using Multiflow-100 and HF1000 filters / S. Troyanov, J. Cardinal, D. Geadah [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – Vol. 18, № 5. – P. 961-966.

168. Twardowski, Z. J. History of hemodialyzers' designs / Z. J. Twardowski // *Hemodialysis international*. – 2008. – Vol 12, № 2. – P. 173-210.

169. Uchino, S. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury / S. Uchino, R. Bellomo, J. A. Kellum [et al.] // *The International journal of artificial organs*. – 2007. – Vol. 30, № 4. – P. 281-292.

170. Van der Mullen, J. Assessment of hypovolaemia in the critically ill / J. Van der Mullen, R. Wise, G. Vermeulen [et al.] // *Anaesthesiology intensive therapy*. – 2018. – Vol. 50, № 2.

171. Van Wert, R. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis / R. Van Wert, J. O. Friedrich, D. C. Scales [et al.] // *Critical care medicine*. – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 1360-1369.

172. Vermeulen, C. W. Hemolysis during cardiac surgery is associated with increased intravascular nitric oxide consumption and perioperative kidney and intestinal tissue damage / C. W. Vermeulen, C. J. de Wit Norbert, J. T. C. Sertorio [et al.] // *Frontiers in physiology*. – 2014. – Vol. 5. – P. 340.

173. Vinsonneau, C. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial / C. Vinsonneau, C. Camus, A. Combes [et al.] // *The Lancet*. – 2006. – Vol. 368, № 9533. – P. 379-385.

174. Wald, R. The association between renal replacement therapy modality and long-term outcomes among critically ill adults with acute kidney injury: a retrospective cohort study / R. Wald, S. Z. Shariff, N. K. J. Adhikari [et al.] // *Critical care medicine*. – 2014. – Vol. 42, № 4. – P. 868-877.

175. Wang, X. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / X. Wang, W. Jie Yuan // *Renal failure*. – 2012. – Vol. 34, № 3. – P. 396-402.

176. Wang, Y. Cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors, pathophysiology and treatment / Y. Wang, R. Bellomo // *Nature Reviews Nephrology*. – 2017. – Vol. 13, № 11. – P. 697-711.

177. Wańkiewicz, Z. The role of technological progress vs. accidental discoveries and clinical experience in the evolution of dialysis / Z. Wańkiewicz // *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. – 2013. – Vol. 19. – P. 984.

178. Woffindin, C. Blood-membrane interactions during haemodialysis with cellulose and synthetic membranes / C. Woffindin, N. A. Hoenich // *Biomaterials*. – 1988. – Vol. 9, № 1. – P. 53-57.

179. Wu, M. Y. Current mechanistic concepts in ischemia and reperfusion injury / M. Y. Wu, G. T. Yiang, W. T. Liao [et al.] // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 1650-1667.

180. Ye, Z. Comparing renal replacement therapy modalities in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and network meta-analysis / Z. Ye, Y. Wang, G. Long [et al.] // *Critical care explorations*. – 2021. – Vol. 3, № 5. – P. 0399.

181. Yellon, D. M. Myocardial reperfusion injury / D. M. Yellon, D. J. Hausenloy // *The New England journal of medicine*. – 2007. – Vol. 357, № 11. – P. 1121-1135.