



Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса

Т. Г. КИМ¹, М. А. МАГОМЕДОВ¹, Д. Н. ПРОЦЕНКО^{2,3}, М. В. ЗАХАРОВ⁴, А. В. МАРУХОВ⁴, Н. В. ЧУБЧЕНКО⁴

¹Первая Градская больница им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

²Городская клиническая больница № 40 Департамента здравоохранения Москвы, Москва, РФ

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, РФ

⁴Военно-медицинская академия им. С. М. Нирова, Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Среди всех случаев острого повреждения почек (ОПП) 45–70% обусловлено сепсисом. Летальность при сепсис-ассоциированном ОПП, требующем проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), колеблется в диапазоне от 40 до 50%, а при ОПП в сочетании с другими органическими дисфункциями – 60–80%. С целью улучшения результатов лечения сепсиса и септического шока разработаны различные методики экстракорпоральной детоксикации. Эффективность применения данных методик в настоящее время широко обсуждается. ЗПТ при лечении сепсиса применяют не только для замещения нарушенной выделительной функции почек, но и с целью удаления из системного кровотока избытка факторов эндогенной интоксикации. В настоящее время не сформулированы четкие критерии начала ЗПТ, ее продолжительности и дозы, выбора методики, определяемые конкретными клиническими и лабораторными показателями, а также стадийностью процесса. Все это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении.

Ключевые слова: экстракорпоральная детоксикация, заместительная почечная терапия, сепсис

Для цитирования: Ким Т. Г., Магомедов М. А., Проценко Д. Н., Захаров М. В., Марухов А. В., Чубченко Н. В. Современное состояние проблемы применения заместительной почечной терапии при лечении сепсиса // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 18, № 4. – С. 80-89. DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89

The Current State of Renal Replacement Therapy in the Treatment of Sepsis

T. G. KIM¹, M. A. MAGOMEDOV¹, D. N. PROTSENKO^{2,3}, M. V. ZAKHAROV⁴, A. V. MARUKHOV⁴, N. V. CHUBCHENKO⁴

¹Pirogov First City Hospital, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital no. 40, Moscow, Russia

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

⁴S. M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Of all cases of acute kidney injury (AKI), 45–70% are associated with sepsis. Lethality in sepsis-associated AKI requiring renal replacement therapy (RRT) ranges from 40 to 50%, and in AKI combined with other organ dysfunctions – 60–80%. In order to improve the results of treatment of sepsis and septic shock, various methods of extracorporeal detoxification (ECD) have been developed. The effectiveness of these methods is controversial. In the treatment of sepsis, RRT is used not only to replace the impaired detoxification function of kidneys, but also to remove excess cytokines from the systemic bloodstream. The literature describes mainly positive results of the use of dialyzers with an adsorbing membrane, however, these data do not have the necessary degree of evidence. Currently, there are no clear criteria for the initiation of RRT, its duration and doses, the choice of methodology determined by specific clinical and laboratory parameters, and staging of this therapy. All this highlights the need for further research in this field.

Key words: extracorporeal detoxification, renal replacement therapy, sepsis

For citations: Kim T.G., Magomedov M.A., Protsenko D.N., Zakharov M.V., Marukhov A.V., Chubchenko N.V. The current state of renal replacement therapy in the treatment of sepsis. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2021, Vol. 18, no. 4, P. 80-89. (In Russ.) DOI: 10.21292/2078-5658-2021-18-4-80-89

Для корреспонденции:

Чубченко Наталья Валерьевна
E-mail: nchubchenko@mail.ru

Correspondence:

Natalia V. Chubchenko
Email: nchubchenko@mail.ru

Актуальность проблемы совершенствования лечения сепсиса обусловлена высокой летальностью, которая в настоящее время составляет более 30%, хотя за последние два десятилетия отмечена тенденция к ее снижению [14].

У пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) сепсис занимает первое место среди причин развития острого повреждения почек (ОПП) и, соответственно, лидирующее место среди причин применения заместительной почечной терапии (ЗПТ). Исходя из данных, представленных в современной медицинской литературе, из всех случаев ОПП 45–70% обусловлено сепсисом [29, 31, 45, 48]. Летальность при сепсис-ассоциированном ОПП,

требующем проведения ЗПТ, колеблется в диапазоне от 40 до 50%, а при ОПП в сочетании с другими органическими дисфункциями – 60–80% [18, 22].

Экстракорпоральная детоксикация при лечении сепсиса

Включение современных методов экстракорпоральной детоксикации (ЭКД) в интенсивную терапию септического шока с ОПП представляется одним из наиболее обоснованных путей в попытке снижения уровня летальности при данном состоянии. С целью улучшения результатов лечения сепсиса и септического шока к настоящему времени разработаны различные методики ЭКД, воздействующие на патогенетические звенья септического про-

цесса. Потенциальная эффективность применения данных методик ЭКД заключается в удалении из системного кровотока факторов, обуславливающих развитие, поддержание и прогрессирование генерализованного воспалительного ответа, как инфекционного, так и неинфекционного. Инфекционный воспалительный ответ обусловлен воздействием на организм так называемых патоген-ассоциированных молекулярных паттернов (PAMP), к которым относят компоненты клеточной стенки бактерий (липополисахарид, липопротеин, пептидогликан), вирусов, грибов. Неинфекционный воспалительный процесс обусловлен воздействием паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), к ним относят молекулы, высвобождающиеся из поврежденных или умирающих собственных клеток макроорганизма.

В различных исследованиях в лечении септического шока показали определенные положительные результаты такие методики ЭКД, как селективная адсорбция липополисахарида, селективная плазмофильтрация и ЗПТ [30]. Однако по-прежнему эффективность применения данных методик в лечении сепсиса и септического шока спорна. По мнению многих авторов, должны быть сформулированы более конкретные клинико-лабораторные критерии, определяющие выбор методик, время начала терапии и ее продолжительность [22].

Для достижения положительных результатов важное значение имеет четкое понимание критериев начала ЗПТ, необходимой в каждом конкретном случае адекватной дозы, определяющей длительностью операции, скоростью подачи диализата и/или скоростью замещения и ее достижения, типом гемофильтра/диализатора, а также эффективностью и безопасностью антикоагуляции [15, 21, 22].

Применение различных методик ЗПТ не показало различий в исходах лечения ОПП [22, 44]. При лечении сепсиса в зависимости от длительности операции используют интермиттирующую, продленную и продолжительную методики ЗПТ. Помимо длительности операции, упомянутые методики ЗПТ различаются частотой проведения, скоростью кровотока, подаваемого субституата и/или диализата и скоростью ультрафильтрации [41, 44].

Интермиттирующие методики, в отличие от продленных и продолжительных, позволяют осуществлять более быстрое выведение эндогенных токсических веществ за счет применения более высокой скорости кровотока, диализата и замещающего раствора. Как правило, такую методику ЗПТ проводят в течение 3–4 ч со скоростью кровотока 250–400 мл/мин, за счет чего достигается большой объем замещения (60–100 мл/мин). Однако ввиду короткой длительности общий объем замещения не превышает 15–20 л. В основе детоксикации при ЗПТ лежит механизм диффузионного массопереноса. Более высокая детоксикационная эффективность при интермиттирующей ЗПТ на единицу времени достигается применением более высокой скорости

подачи диализата – 500–800 мл/мин. Использование таких параметров проведения ЗПТ определяет высокую способность интермиттирующей методики быстро и эффективно удалять из кровотока низкомолекулярные вещества, в том числе и токсические, а также корректировать водно-электролитные нарушения. Однако интермиттирующие методики обеспечивают относительно низкий клиренс веществ средней молекулярной массы, образование и накопление которых происходит при эндогенной интоксикации и, соответственно, при сепсисе. Для пациентов с сепсисом в тяжелом и крайне тяжелом состоянии характерно наличие выраженной эндогенной интоксикации, гиперкатаболизма и грубых водно-электролитных расстройств, что обуславливает необходимость более частого, как правило, ежедневного проведения операций интермиттирующей ЗПТ. Применение данной методики ЗПТ в лечении сепсиса имеет свои преимущества и недостатки. Ввиду относительно короткой длительности операции интермиттирующая методика ЗПТ имеет относительно невысокий риск тромбоза экстракорпорального контура. Также такая длительность операции даже при ежедневном режиме проведения создает достаточный временной период между операциями для выполнения необходимых лечебно-диагностических мероприятий. С экономической точки зрения к преимуществам интермиттирующей ЗПТ можно отнести относительно небольшую стоимость операции. В силу особенностей данная методика ЗПТ имеет весомые недостатки, ограничивающие ее применение в лечении сепсиса. У пациентов с сепсисом быстрое удаление большого объема ультрафильтрации может привести к прогрессированию сердечно-сосудистой недостаточности, а быстрое удаление осмотически активных веществ резко изменяет осмотический градиент по обе стороны гистогематического барьера, в том числе гематоэнцефалического, что может привести в том числе и к развитию отека мозга [44].

В связи с такими особенностями выбор интермиттирующей методики ЗПТ не является оптимальным при лечении сепсиса. Продленные и продолжительные методики ЗПТ позволяют более физиологично удалять избыток жидкости в организме, с большей вероятностью не провоцируя резких изменений гемодинамики, а также плавно удалять осмотически активные вещества из кровотока, что способствует плавному перераспределению жидкости по «водным секторам» организма, поддерживая относительно стабильным волемический статус. При лечении сепсиса и септического шока с ОПП применение продленных и продолжительных методик наиболее обоснованно [23, 26]. В отличие от интермиттирующей, продолжительные и продленные методики ЗПТ оказывают более мягкое влияние на сердечно-сосудистую систему за счет удаления относительно небольшого объема ультрафильтрации в единицу времени при коррекции гипергидратации и гипervолемии, что является более физиологичным.

Также за счет применения низкой скорости кровотока (150–250 мл), подачи диализата и/или субстигуата (25–50 мл/мин) продолжительные и продленные методики обеспечивают более медленный клиренс токсических веществ. Продолжительная ЗПТ длится от 12 ч до нескольких суток, что обеспечивает максимально физиологичную и безопасную коррекцию водно-электролитных нарушений, но увеличивает риск тромбоза экстракорпорального контура, а также препятствует выполнению лечебно-диагностических мероприятий [10, 22].

В свою очередь, продленная ЗПТ занимает промежуточное место по основным регулируемым параметрам операции – длительности и скорости подачи диализата. Данная методика обладает преимуществами как интермиттирующей, так и продолжительной методик и нивелирует некоторые их недостатки. У пациентов с нестабильной гемодинамикой применение продленной ЗПТ более безопасно в сравнении с интермиттирующей. За счет подачи диализата со скоростью 100–300 мл/мин по детоксикационной эффективности продленная методика существенно не уступает интермиттирующей и продолжительной. Длительность продленной операции ЗПТ составляет 6–12 ч, что позволяет спланировать и выполнить в промежутке между операциями необходимые диагностические и лечебные мероприятия. В сравнении с продолжительной методикой стоимость продленной операции меньше. Описанные преимущества зачастую определяют выбор данной методики ЗПТ как наиболее обоснованной при лечении ОПП у пациентов с сепсисом. В иностранной литературе, посвященной ЗПТ, для обозначения продленной методики ЗПТ используют термин «продолжительный низкоэффективный ежедневный диализ» (SLEDD), или «продленная интермиттирующая заместительная почечная терапия» [1].

У продолжительной и продленной методик риск тромбирования экстракорпорального контура выше по сравнению с интермиттирующей. Развитие данного осложнения приводит к вынужденной остановке операции для замены контура и последующему возобновлению операции, что приводит к потере времени со снижением фактической дозы ЗПТ и, соответственно, снижению фактической эффективности операции по сравнению с планируемой [12]. Адекватная системная антикоагуляция является основным методом профилактики тромбообразования в экстракорпоральном контуре. Более высокие риски тромбоза экстракорпорального контура во время проведения продолжительной и продленной ЗПТ требуют повышенного динамического контроля эффективности введения антикоагулянтов. Для проведения антикоагуляции во время ЗПТ наиболее часто используют нефракционированные или низкомолекулярные гепарины [2]. Применение препаратов данной группы повышает риск развития кровотечения. Нередко течение сепсиса осложняется ДВС-синдромом, что также значитель-

но увеличивает риск возникновения кровотечения и ограничивает применение антикоагулянтов. В случаях наличия у пациента состояний, угрожающих развитием кровотечения, при проведении ЗПТ используют сниженные дозы антикоагулянтов. Учитывая длительность продолжительных и продленных операций, применение сниженных доз не может стать надежной профилактикой тромбоза экстракорпорального контура. Помимо этого, частым осложнением применения нефракционированных и в меньшей степени низкомолекулярных гепаринов является гепарин-индуцированная тромбоцитопения. С целью контроля эффективности системной антикоагуляции гепарином во время ЗПТ, а также предотвращения развития кровотечения рекомендовано поддерживать активированное частичное тромбопластиновое время на уровне, превышающем нормальное значение в 2–3 раза [2, 5].

В настоящее время все большее распространение получает применение цитратно-кальциевой антикоагуляции (ЦКА) при проведении продленной и продолжительной ЗПТ. Противосвертывающий эффект ЦКА является результатом связывания и хелатирования цитратом свободного ионизированного кальция крови, который, в свою очередь, играет важную роль в многоэтапном процессе свертывания [24]. Цитратно-кальциевый комплекс состоит из одной молекулы цитрата и двух связанных с ней анионов кальция. Он имеет низкую молекулярную массу около 298 Да и около 60% комплексов удаляется из крови при прохождении через массообменное устройство. После возвращения по венозной магистрали экстракорпорального контура в системный кровоток пациента оставшаяся часть комплексов (около 40%) метаболизируются в печени с высвобождением кальция и образованием трех молекул бикарбоната. Учитывая тот факт, что цитрат за счет связывания ионов кальция снижает его концентрацию в крови, при использовании ЦКА необходимы восполнение удаленных ионов кальция и постоянное поддержание безопасного (1,1–1,3 ммоль/л) уровня кальция в крови пациента. С этой целью при использовании данного вида антикоагуляции во время проведения ЗПТ внутривенно вводят кальций. Результаты ряда исследований показывают, что применение ЦКА продлевает период функционирования экстракорпорального контура при ЗПТ, снижает частоту кровотечений и частоту случаев необходимости выполнения гемотрансфузий [2, 5]. У пациентов с сепсисом применение данного вида антикоагуляции может иметь ограничения. Так, наличие печеночной недостаточности у пациента может привести к накоплению цитрата в кровотоке и снижению уровня ионизированного кальция крови. Лабораторным признаком аккумуляции цитрата является повышенное соотношение концентраций общего и ионизированного кальция. Увеличение этого показателя выше 2,5 свидетельствует о критическом уровне накопления цитрата и является показанием для прекращения ЦКА. Для проведения

эффективной ЦКА диализирующий и замещающий растворы не должны содержать ионы кальция [36].

Во время проведения ЗПТ с ЦКА необходим постоянный лабораторный мониторинг электролитного состава крови и показателей кислотно-основного состояния для профилактики развития побочных эффектов. При отсутствии тщательного лабораторного контроля использование ЦКА может привести к развитию метаболического алкалоза в результате метаболизма цитрата в печени; при накоплении цитрата на фоне печеночной недостаточности – метаболического ацидоза; гипо- или гиперкальциемии при неадекватно подобранном соотношении введения цитрата и кальция; гипернатриемии; гипомagneмией за счет связывания ионов магния с цитратно-кальциевым комплексом [36].

Еще одним ограничивающим фактором применения ЦКА при ЗПТ у пациентов с сепсисом является обязательное применение при данной методике антикоагуляции низких скоростей кровотока. Необходимая для эффективной и безопасной работы системы ЦКА скорость кровотока должна быть не более 100–150 мл/мин. Такая относительно низкая скорость кровотока не позволяет выполнить операции ЗПТ, основанные на конвекционном массопереносе, – гемофильтрацию и гемодиофильтрацию, которые показали большую эффективность в лечении сепсиса и септического шока [24].

К методам профилактики тромбирования экстракорпорального контура можно отнести использование режима преддилюции при гемофильтрации или гемодиофильтрации, а также использование гемофильтра с гепаринизированными мембранами.

Одним из основных факторов, определяющих эффективность ЗПТ, является ее доза. Доза ЗПТ представляет собой объем очищенной крови в единицу времени и выражается количественно как скорость потока эффлюента, нормализованная к массе тела, измеряемой в $\text{мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. В объем эффлюента входит ультрафильтрат, за счет которого достигается отрицательный жидкостный баланс во время операции, замещающая жидкость и/или диализат. Результаты исследования С. Ronco (2000) et al. показали, что у пациентов с ОПП, находящихся в критическом состоянии, применение при гемофильтрации в режиме постдилюции дозы ЗПТ $35\text{--}45 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ характеризуется меньшей на 15–20% летальностью в сравнении с применением дозы $25 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ [35]. Однако проведенные позже исследования, в которых сравнивали эффективность применения при продолжительной гемофильтрации в режиме постдилюции доз ЗПТ 48 и $20 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ [6], а также доз 35 и $20 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при продолжительной гемодиофильтрации в режиме преддилюции [42], не показали различий в уровне летальности.

На противоречивых результатах этих исследований изучение эффективности разных доз ЗПТ не остановилось. В последующем были проведены три крупных мультицентровых рандомизированных контролируемых исследования. В исследовании

ATN-CVVHDF [32] изучали эффективность доз 20 и $35 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при проведении продолжительной гемодиофильтрации в режиме преддилюции. В исследовании RENAL-CVVHDF [4] сравнили эффективность доз 25 и $40 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ при продолжительной гемодиофильтрации в режиме постдилюции. В последующем исследовании IVOIRE-CVVHF [20] при проведении гемофильтрации в комбинированном режиме пре/постдилюции сравнили клиническую эффективность доз 35 и $70 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$. Результаты описанных исследований показали отсутствие снижения уровня летальности при увеличении дозы продолжительной ЗПТ более $20\text{--}25 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$.

Помимо исследований, с целью сравнения эффективности различной интенсивности продолжительной ЗПТ проведены два метаанализа. Метаанализ 12 исследований, который включал 3 999 пациентов с ОПП, получавших продолжительную ЗПТ разной интенсивности, не выявил значимых различий в летальности и потребности в диализе [43]. Также не выявлены значимые различия в летальности между пациентами с сепсисом, осложненным ОПП, получавших высокообъемную гемофильтрацию (более $50 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$) и стандартную гемофильтрацию. Это же исследование показало, что у пациентов, которым проводили высокообъемную гемофильтрацию, частота развития гипокалиемии и гипофосфатемии значимо выше [11]. Другие исследования подтвердили более высокую частоту развития гипокалиемии и гипофосфатемии. Также обнаружено, что при высокообъемной ЗПТ более высокий риск развития гипопроteinемии, более высокие потери аминокислот, витаминов, селена и фолиевой кислоты. Помимо этого, при проведении высокообъемной ЗПТ изменяется фармакокинетика водорастворимых антибиотиков, что проявляется снижением их концентрации в крови. Развитие этого эффекта недопустимо при лечении пациентов с сепсисом [9, 19]. Результаты исследования RENAL свидетельствуют о более высокой частоте развития случаев тромбирования экстракорпорального контура и связанного с этим прерывания операции при применении более высоких доз продолжительной гемодиофильтрации в режиме постдилюции [4].

Эффективность ЗПТ зависит от фактического достижения расчетной дозы ЗПТ для конкретного пациента. Ряд факторов, в первую очередь прерывающих по разным причинам операцию ЗПТ (тромбирование и замена экстракорпорального контура, сигнальные тревоги аппарата, замена растворов, диагностические и лечебные процедуры), влияют на уровень фактической дозы ЗПТ и ее отличие от расчетной. Описанные обстоятельства могут привести к тому, что уровень фактической дозы ЗПТ будет существенно ниже расчетной. В соответствии с рекомендациями KDIGO для достижения фактической дозы ЗПТ $20\text{--}25 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ необходимо использовать расчетную дозу $25\text{--}30 \text{ мл} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$, а также осуществлять во время проведения ЗПТ оценку и коррекцию расчетной дозы [22, 23].

На сегодняшний день остается нерешенным вопрос о времени начала ЗПТ. Несмотря на проведенные многочисленные исследования, направленные на решение данного вопроса, к настоящему моменту времени не сформулированы четкие критерии начала ЗПТ, определяемые конкретными клиническими и лабораторными показателями, а также стадийностью процесса, у пациентов с сепсисом. В соответствии с рекомендациями KDIGO экстренное начало ЗПТ должно быть при наличии у пациента жизнеугрожающих расстройств водно-электролитного баланса и кислотно-основного состояния. Также эти рекомендации указывают на то, что подход к принятию решения о начале ЗПТ должен иметь более широкий клинический контекст. Начало ЗПТ должно быть клинически целесообразным и основываться на оценке динамики лабораторных показателей, а не только на наличии пороговых значений уровня азотистых оснований [23]. Такая формулировка не дает четкого понимания условий, при которых необходимо начинать проведение ЗПТ.

В 2016 г. проведены два крупных проспективных рандомизированных контролируемых исследования, целью которых было изучение влияния различных сроков начала ЗПТ у пациентов с ОПП, но без потенциально опасных для жизни осложнений, находящихся на лечении в отделении. Одно многоцентровое исследование (AKIKI), проведенное во Франции, включало 620 пациентов отделения интенсивной терапии с ОПП 3-й стадии по KDIGO, находящихся на искусственной вентиляции легких и/или вазопрессорной поддержке, показало отсутствие значимой разницы в уровне 60-дневной летальности между пациентами с ранним и отсроченным началом ЗПТ [17]. Однако последующий более глубокий и детальный анализ материала и результатов этого исследования выявил факт того, что более позднее начало ЗПТ характеризуется более высоким уровнем летальности [17]. Другое исследование (ELAIN), включавшее 604 пациента с хирургической патологией, из которых 321 пациент находился на лечении в отделении интенсивной терапии с ОПП 2-й стадии по KDIGO и уровнем NGAL в плазме крови > 150 нг/мл, показало, что раннее начало ЗПТ приводит к снижению летальности в 90-дневный период, характеризуется более быстрым восстановлением функции почек и более коротким сроком пребывания в стационаре. Наблюдение за этими пациентами в течение 12 мес. выявило стойкое благоприятное влияние раннего начала ЗПТ на выживаемость [46]. Для надежного подтверждения полученных результатов необходимо дальнейшее проведение крупных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований. Результаты проведенных в недавнем времени нескольких метаанализов, в ходе которых сравнивали эффективность раннего и позднего начала ЗПТ, оказались противоречивыми [25, 49].

В 2018 г. результаты рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) не показали разли-

цы в уровне 90-дневной летальности между пациентами, которым начинали ЗПТ после подтверждения недостаточности функции почек, соответствующей стадии F по классификации RIFLE, в течение 12 и 48 ч при условии отсутствия признаков восстановления функции почек. Однако данное исследование не позволяет без сомнений сделать однозначный вывод об отсутствии разницы в результатах лечения с ранним и поздним началом применения ЗПТ у пациентов с ОПП. Так, использованная для оценки функции почек классификация RIFLE обладает относительно невысокой чувствительностью по сравнению с другими оценочными системами. Также 48-часовой временной промежуток от момента развития недостаточности функции почек до начала ЗПТ мог быть недостаточным для восстановления их функции у пациентов этой группы и для выявления значимых различий между ранним и поздним началом ЗПТ у пациентов с ОПП [3]. На базе данных систематических обзоров Cochrane проведено исследование пяти РКИ, включавших 1 084 пациента с ОПП, которое показало, что раннее начало применения ЗПТ может снизить риск летального исхода и повысить частоту восстановления функции почек. Помимо этого, данное исследование выявило более высокую частоту развития побочных эффектов при раннем начале применения ЗПТ [3].

Все это подчеркивает необходимость проведения дальнейших исследований, результаты которых бы позволили определить конкретный уровень клинико-лабораторных показателей к началу ЗПТ.

На сегодняшний день ЗПТ при лечении сепсиса применяют не только с целью замещения нарушенной детоксикационной функции почек, но и с целью удаления из системного кровотока избытка цитокинов. Такое влияние может привести к улучшению исходов лечения сепсиса за счет коррекции иммунных нарушений [16]. Хотя проведенные исследования в данном направлении не выявили преимуществ применения ЗПТ по внепочечным показаниям у пациентов с сепсисом [49], в настоящее время подобные исследования продолжаются. Доказано, что результаты лечения пациентов с сепсисом с применением высокообъемной ЗПТ значимо не отличались по сравнению с применением стандартной ЗПТ [11]. Исходя из вышеизложенных данных, можно сделать вывод о том, что на эффективность удаления цитокинов при проведении ЗПТ определяющим образом влияют проницаемость мембраны гемофильтра и ее адсорбционная способность. При лечении пациентов с сепсисом с целью удаления большего спектра цитокинов во время проведения ЗПТ большинство клиник используют высокопроницаемые гемофильтры, мембрана которых пропускает вещества с молекулярной массой до 30–40 кДа. Так, например, ИЛ-1 имеет молекулярную массу 17 кДа, ИЛ-2 – 15 кДа, ИЛ-6 – 26 кДа, ИЛ-8 – 8 кДа, ИЛ-10 – 35–40 кДа, ФНО – 51 кДа. Как видно из приведенных цитокинов только ИЛ-10 и ФНО не могут проникать через поры мембраны высокопроницаемого гемофильтра.

Несмотря на этот факт, результаты изучения эффективности снижения уровня цитокинов при ЗПТ противоречивы, также противоречивы данные об эффективности применения данных методов ЗПТ по внепочечным показаниям [27, 33]. Применение гемофильтров со сверхвысокопроницаемой мембраной, способной пропускать вещества с молекулярной массой более 40 кДа, при проведении ЗПТ у пациентов с сепсисом не показало существенных преимуществ. Помимо того, что такая мембрана способна более эффективно удалять из системного кровотока цитокины, она также удаляет альбумин, потеря которого может стать существенной и привести к развитию тяжелых осложнений [34].

На сегодняшний день возлагают надежды на достижение определенного успеха в лечении ОПП при сепсисе за счет применения ЗПТ с использованием гемофильтров, мембрана которых обладает сорбционными свойствами. Предполагается, что применение таких гемофильтров приведет не только к удалению низкомолекулярных токсических веществ за счет диффузионного и конвекционного массопереноса, но и к удалению молекул средней молекулярной массы, играющих приоритетную роль в патогенезе эндогенной интоксикации, за счет их адсорбции на мембране фильтра. К настоящему времени получили клиническое применение два типа мембран диализаторов: AN69 и мембранами на основе полиметилметакрилата (ПММА).

Мембрана AN69 способна адсорбировать цитокины за счет ионных взаимодействий с сульфонатными группами. Результаты исследований, в которых изучали эффективность применения диализаторов с мембраной AN69 в лечении пациентов с сепсисом и септическим шоком, показали снижение потребности в вазопрессорной/инотропной поддержке. На фоне проведения продолжительной ЗПТ с использованием гемофильтров с мембранами AN69 Shiga H. et al. (2014) выявили снижение уровня лактата крови через 3 ч от начала операции, повышение среднего артериального давления – через 12 ч, а через 74 ч – снижение уровня цитокинов в крови (ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и HMGB1) [38]. В одном из исследований показано, что применение продолжительной ЗПТ с использованием диализатора с мембраной AN69 приводит к снижению длительности пребывания в ОРИТ и уменьшению частоты летальных исходов. Из всех пациентов, включенных в это исследование, у 48% был сепсис [13]. Дальнейшие попытки усовершенствования мембраны привели к созданию ее модифицированной версии под названием AN69ST. Поверхность мембраны AN69ST покрыта полиэтиленгликолем, который повышает ее биосовместимость и путем ионного взаимодействия способствует адсорбции липополисахарида. Последняя разработка диализаторов на основе мембраны AN69 – гемофильтр oXiris, который, помимо низкомолекулярных токсинов, удаляет цитокины и эндотоксин. AN69 oXiris обладает большей адсорбционной способностью,

чем AN69ST, за счет того, что мембрана покрыта большим количеством полиэтиленглимина. Эта особенность мембраны обеспечивает более эффективное удаление цитокинов и адсорбцию эндотоксина. Еще одним важным свойством данного гемофильтра является его меньшая тромбогенность за счет наличия гепаринового покрытия на мембране [30].

Ретроспективное исследование показало, что применение гемофильтра oXiris при проведении продленной ЗПТ для лечения ОПП у пациентов с сепсисом сопровождается более выраженной положительной динамикой течения полиорганной недостаточности, оцениваемой по шкале SOFA, чем у пациентов контрольной группы. Однако между группами не выявлено различий по динамике дозы вазопрессорной/инотропной поддержки, длительности пребывания в ОРИТ и стационаре, также не обнаружено разницы в уровне летальности [39]. В исследованиях *in vitro* показана способность диализаторов oXiris адсорбировать эндотоксин. Описанные в литературе клинические случаи подтверждают эффективность применения гемофильтров oXiris в отношении снижения уровня эндотоксинемии и улучшения результатов лечения ОПП у пациентов с грамотрицательным сепсисом [7, 40]. Наиболее современное и крупное исследование, направленное на изучение эффективности применения диализаторов oXiris, проведено V. Schwindenhammer et al. в 2019 г. Исследование включало 31 пациента с септическим шоком, которые находились на лечении в период с 2014 по 2019 г. в двух медицинских центрах Франции [37]. Результаты исследования показали значимое снижение на 88% дозы препаратов для вазопрессорной/инотропной поддержки. Также уровень госпитальной летальности среди этих пациентов оказался ниже прогнозируемого. У пациентов с абдоминальным и грамотрицательным сепсисом благоприятные эффекты были более выражены. Хотя тяжесть полиорганной недостаточности, которая в динамике оценивалась по шкале SOFA, в первые 48 ч значимо не изменялась [37]. К подобным выводам пришли авторы исследования, в котором провели анализ историй болезней 60 пациентов с сепсисом, получавших продленную ЗПТ с использованием диализатора oXiris. Данные пациенты находились на лечении в отделении интенсивной терапии в период с 2011 по 2018 г. У 85% из этих пациентов было ОПП. Авторы отметили положительную динамику клинко-лабораторных показателей деятельности сердечно-сосудистой, дыхательной и выделительной систем, уменьшение потребности в норадреналине, снижение уровня эндотоксина, цитокинов, прокальцитонина [42]. В 2019 г. M. E. Broman и et al. провели проспективное рандомизированное перекрестное двойное слепое исследование. В данное исследование включено 16 пациентов с ОПП на фоне грамотрицательного септического шока. Всем пациентам проводили продленную ЗПТ в течение 48 ч. В случайном порядке пациентам выполняли

24-часовую продолжительную гемодиализацию в режиме преддиализации, при этом последовательно использовали два разных диализатора – oXiris и AN69ST. При сравнении эффективности двух гемофильтров выявлено, что применение гемофильтра oXiris сопровождается более выраженным снижением уровня эндотоксина, ФНО, ИЛ-6, ИЛ-8, лактата и приводит к более быстрой стабилизации гемодинамических показателей [8]. Также в литературе описана серия клинических случаев, когда при проведении продолжительной ЗПТ пациентам с сепсисом и ОПП использовали гемофильтр oXiris. Авторы пришли к выводу о том, что ранее включение в комплексную интенсивную терапию подобных операций приводит к положительным эффектам [47].

Результаты ряда клинических исследований продемонстрировали преимущества использования адсорбирующих мембран из ПММА по сравнению со стандартными гемофильтрами при проведении ЗПТ пациентам с сепсисом и ОПП. Японские исследователи отметили, что использование диализатора с мембраной на основе ПММА при проведении продолжительной ГДФ в течение 24 ч сопровождается более значимым повышением уровня систолического артериального давления и темпа диуреза. В данной группе выживаемость пациентов в течение 28 дней составила 83,3% и была значительно выше, чем у пациентов, при проведении ЗПТ которых использовали стандартные гемофильтры [28].

Несмотря на то что в литературе описаны в основном положительные результаты применения диализаторов с адсорбирующей мембраной, эти данные не обладают необходимой степенью доказательности, позволяющей рекомендовать данный тип мембран к более широкому использованию в лечении сепсиса с ОПП при проведении ЗПТ.

Безусловно, применение ЗПТ в лечении септического ОПП не является ключевым методом, а только составляющей частью комплексной терапии сепсиса. Успех невозможен без этиотропного лечения, которое предполагает устранение очага инфекционно-вос-

палительного процесса путем назначения адекватной эмпирической, а после получения результатов бактериологического исследования и целенаправленной антибактериальной терапии. У пациентов хирургического профиля этиотропная терапия заключается в своевременной оперативной санации и дренировании очага инфекционно-воспалительного процесса в сочетании с антибактериальной терапией. Неадекватное хирургическое лечение способствует поддержанию системного воспалительного ответа, эндогенной интоксикации и, соответственно, полиорганной недостаточности, включая ОПП. Таким образом, важнейшим условием эффективного применения ЗПТ в составе комплексной терапии сепсиса, осложненного ОПП, является своевременное адекватное хирургическое лечение.

Заключение

Высокая летальность, характерная для сепсиса и его осложнений, диктует необходимость дальнейшего развития лечебных подходов, обеспечивающих улучшение исходов проведения интенсивной терапии. В течение последних десятилетий были разработаны различные методики проведения ЗПТ при сепсисе, призванные повысить выживаемость пациентов данной категории не только за счет замещения выделительной функции почек, но и путем активной элиминации многочисленных факторов эндогенной интоксикации, а также снижения частоты осложнений ЭКД. При этом, несмотря на некоторые многообещающие результаты проведенных исследований, к настоящему времени по-прежнему не сформулированы подходы к проведению ЗПТ, которые могли бы обеспечить существенное улучшение исходов лечения больных с сепсисом, что требует дальнейшего исследования данной проблемы. Не стоит забывать о важности адекватного хирургического лечения, которое, возможно, во многом определяет в итоге эффективность применения ЗПТ в комплексном лечении сепсиса, осложненного ОПП.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ahmed A. R., Obilana A., Lappin D. Renal replacement therapy in the critical care setting // *Crit. Care Res. Pract.* – 2019. – Vol. 16. – P. e6948710. doi: 10.1155/2019/6948710.
2. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs // *ICM*. – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 2098–2110. doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
3. Barbar S. D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis // *N. Engl. J. Med.* – 2018. – Vol. 379. – P. 1431–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.

REFERENCES

1. Ahmed A.R., Obilana A., Lappin D. Renal replacement therapy in the critical care setting. *Crit. Care Res. Pract.*, 2019, vol. 16, pp. e6948710. doi: 10.1155/2019/6948710.
2. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *ICM*, 2015, vol. 41, no. 12, pp. 2098–2110. doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
3. Barbar S.D., Clere-Jehl R., Bourredjem A. et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N. Engl. J. Med.*, 2018, vol. 379, pp. 1431–1442. doi: 10.1056/NEJMoa1803213.

4. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol. 361, № 17. – P. 1627–1638. doi: 10.1056/NEJMoa0902413.
5. Borg R., Ugboma D., Walker D. M. et al. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a service evaluation following a change in practice // *J. Intens. Care Soc.* – 2017. – Vol. 18, № 3. – P. 184–192. doi: 10.1177/1751143717695835.
6. Bouman C. S., Oudemans-Van Straaten H. M., Tijssen J. G. P. et al. 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 // *Crit. Care Med.* – 2002. – Vol. 30, № 10. – P. 2205–2211. doi: 10.1097/00003246-200210000-00005.
7. Broman M. E., Bodelsson M. Analysis of endotoxin adsorption in two swedish patients with septic shock // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 51–53. doi: 10.1159/000499546.
8. Broman M. E., Hansson F., Vincent J. L. et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study // *PLoS ONE*. – 2019. – Vol. 14, № 8. – P. e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
9. Cano N. J. M., Aparicio M., Brunori G. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure // *Clin. Nutr.* – 2009. – Vol. 28. – P. 401–414. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016.
10. Cho A. Y., Yoon H. J., Lee K. Y. et al. Clinical characteristics of sepsis-induced acute kidney injury in patients undergoing continuous renal replacement therapy // *Ren. Fail.* – 2018. – Vol. 40, № 1. – P. 403–409. doi: 10.1080/0886022X.2018.1489288.
11. Clark E., Molnar A. O., Joannes-Boyau O. et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Crit. Care.* – 2014. – Vol. 18, № 1. – R7. doi: 10.1186/cc13184.
12. Claire-Del Granado R., Mehta R. L. Withholding and withdrawing renal support in acute kidney injury // *Semin. Dial.* – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 208–214. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00832.x.
13. Doi K., Iwagami M., Yoshida E., Marshall M. R. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan // *Blood Purif.* – 2017. – Vol. 44. – P. 184–192. doi: 10.1159/000476052.
14. Driessen R., Heijnen N., Hulsewe R. et al. Early ICU-mortality in sepsis – causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study // *Infect. Dis. (Lond.)*. – 2021. – Vol. 53, № 1. – P. 61–68. doi:10.1080/23744235.2020.1821912.
15. Fayad A. I., Buamscha D. G., Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury // *Cochrane Syst. Rev.* – 2018, № 12. – P. e10612. doi: 10.1002/14651858.CD010612.pub2.
16. Frencken J. F., van Vught L. A., Peelen L. M. et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study // *Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 45. – P. 493–499. doi: 10.1097/CCM.0000000000002292.
17. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375. – P. 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
18. Harrois A., Grillot N., Figueiredo S. et al. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock // *Crit. Care.* – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 161. doi: 10.1186/s13054-018-2067-0.
19. Heintz B. H., Matzke G. R., Dager W. E. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis // *Pharmacotherapy.* – 2009. – Vol. 29, № 5. – P. 562–577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
20. Joannes-Boyau O., Honore P. M., Perez P. et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial // *Intens. Care Med.* – 2013. – Vol. 39. – P. 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
21. Karkar A. Continuous renal replacement therapy: Principles, modalities, and prescription // *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.* – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 1201–1209. doi: 10.4103/1319-2442.275463.
22. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy // *Ann. Intensive Care.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 32. doi: 10.1186/s13613-020-0648-y.
23. Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury // *Kidney Int. Suppl.* – 2012. – Vol. 2. – P. 1–138. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
4. Bellomo R., Cass A., Cole L. et al. RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N. Engl. J. Med.*, 2009, vol. 361, no. 17, pp. 1627–1638. doi: 10.1056/NEJMoa0902413.
5. Borg R., Ugboma D., Walker D.M. et al. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a service evaluation following a change in practice. *J. Intens. Care Soc.*, 2017, vol. 18, no. 3, pp. 184–192. doi: 10.1177/1751143717695835.
6. Bouman C.S., Oudemans-Van Straaten H.M., Tijssen J.G.P. et al. 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. *Crit. Care Med.*, 2002, vol. 30, no. 10, pp. 2205–2211. doi: 10.1097/00003246-200210000-00005.
7. Broman M.E., Bodelsson M. Analysis of endotoxin adsorption in two swedish patients with septic shock. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 51–53. doi: 10.1159/000499546.
8. Broman M.E., Hansson F., Vincent J.L. et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study. *PLoS ONE*, 2019, vol. 14, no. 8, pp. e0220444. doi: 10.1371/journal.pone.0220444.
9. Cano N.J.M., Aparicio M., Brunori G. et al. ESPEN guidelines on parenteral nutrition: adult renal failure. *Clin. Nutr.*, 2009, vol. 28, pp. 401–414. doi: 10.1016/j.clnu.2009.05.016.
10. Cho A.Y., Yoon H.J., Lee K.Y. et al. Clinical characteristics of sepsis-induced acute kidney injury in patients undergoing continuous renal replacement therapy. *Ren. Fail.*, 2018, vol. 40, no. 1, pp. 403–409. doi: 10.1080/0886022X.2018.1489288.
11. Clark E., Molnar A.O., Joannes-Boyau O. et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit. Care.*, 2014, vol. 18, no. 1, R7. doi: 10.1186/cc13184.
12. Claire-Del Granado R., Mehta R.L. Withholding and withdrawing renal support in acute kidney injury. *Semin. Dial.*, 2011, vol. 24, no. 2, pp. 208–214. doi: 10.1111/j.1525-139X.2011.00832.x.
13. Doi K., Iwagami M., Yoshida E., Marshall M. R. Associations of polyethylenimine-coated AN69ST membrane in continuous renal replacement therapy with the intensive care outcomes: observations from a claims database from Japan. *Blood Purif.*, 2017, vol. 44, pp. 184–192. doi: 10.1159/000476052.
14. Driessen R., Heijnen N., Hulsewe R. et al. Early ICU-mortality in sepsis – causes, influencing factors and variability in clinical judgement: a retrospective cohort study. *Infect. Dis. (Lond.)*, 2021, vol. 53, no. 1, pp. 61–68. doi:10.1080/23744235.2020.1821912.
15. Fayad A.I., Buamscha D.G., Ciapponi A. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Syst. Rev.*, 2018, no. 12, pp. e10612. doi: 10.1002/14651858.CD010612.pub2.
16. Frencken J.F., van Vught L.A., Peelen L.M. et al. An unbalanced inflammatory cytokine response is not associated with mortality following sepsis: a prospective cohort study. *Crit. Care Med.*, 2017, vol. 45, pp. 493–499. doi: 10.1097/CCM.0000000000002292.
17. Gaudry S., Hajage D., Schortgen F. et al. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N. Engl. J. Med.*, 2016, vol. 375, pp. 122–133. doi: 10.1056/NEJMoa1603017.
18. Harrois A., Grillot N., Figueiredo S. et al. Acute kidney injury is associated with a decrease in cortical renal perfusion during septic shock. *Crit. Care*, 2018, vol. 22, no. 1, pp. 161. doi: 10.1186/s13054-018-2067-0.
19. Heintz B.H., Matzke G.R., Dager W.E. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy*, 2009, vol. 29, no. 5, pp. 562–577. doi: 10.1592/phco.29.5.562.
20. Joannes-Boyau O., Honore P.M., Perez P. et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intens. Care Med.*, 2013, vol. 39, pp. 1535–1546. doi: 10.1007/s00134-013-2967-z.
21. Karkar A. Continuous renal replacement therapy: Principles, modalities, and prescription. *Saudi J. Kidney Dis. Transpl.*, 2019, vol. 30, no. 6, pp. 1201–1209. doi: 10.4103/1319-2442.275463.
22. Karkar A., Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy. *Ann. Intensive Care*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 32. doi: 10.1186/s13613-020-0648-y.
23. Kidney Disease Improving Global Outcome KDIGO Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int. Suppl.*, 2012, vol. 2, pp. 1–138. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.

24. Kindgen-Milles D., Brandenburger T., Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 450–454. doi: 10.1097/MCC.0000000000000547.
25. Lai T.-S., Shiao C.-C., Wang J.-J. et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – № 7. – P. 38. doi: 10.1186/s13613-017-0265-6.
26. Macedo E., Mehta R. L. Continuous dialysis therapies: core curriculum 2016 // *Am. J. Kidney Dis.* – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 645–657. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.427.
27. Maeda H., Tomisawa N., Jimbo Y. et al. Efficacy of hemofiltration with PEPA membrane for IL-6 removal in a rat sepsis model // *J. Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 20, № 4. – P. 335–340. doi: 10.1007/s10047-017-0991-4.
28. Matsuda K., Moriguchi T., Harii N. et al. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 173. – P. 182–190. doi: 10.1159/000329058.
29. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S. B. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease // *Intens. Care Med.* – 2011. – Vol. 37. – P. 241–248. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9.
30. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal therapies for sepsis // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 1–14. doi: 10.1159/000499520.
31. Nagata I., Uchino S., Tokuhira N. et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy // *J. Crit. Care.* – 2015. – Vol. 30. – P. 998–1002. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.06.021.
32. Palevsky P. M., Zhang J. H., Connor T. Z. et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 359, № 1. – P. 7–20. doi: 10.1056/NEJMoa0802639.
33. Pohl J., Papathanasiou M., Heisler M. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock // *J. Intensive Care.* – 2016. – Vol. 16, № 4. – P. 39. doi: 10.1186/s40560-016-0163-2.
34. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. High cut-off membranes in acute kidney injury and continuous renal replacement therapy // *Int. J. Artif. Organs.* – 2017. – Vol. 40, № 12. – P. 657–664. doi: 10.5301/ijao.5000662.
35. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.* – 2000. – Vol. 356. – P. 26–30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2.
36. Schneider A. G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 281. doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
37. Schwindenhammer V., Girardot T., Chauvier K. et al. oXiris use in septic shock: experience of two french centers // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 1–7. doi: 10.1159/000499510.
38. Shiga H., Hirasawa H., Nishida O. et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report // *Blood Purif.* – 2014. – Vol. 38. – P. 211–218. doi: 10.1159/000369377.
39. Shum H. P., Chan K. C., Kwan M. C. et al. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection // *Hong Kong Med. J.* – 2013. – Vol. 19. – P. 491–497. doi: 10.12809/hkmj133910.
40. Tan H. K., Kaushik M., Tan C. W. Augmented adsorptive blood purification during continuous veno-venous hemodiafiltration in a severe septic, acute kidney injury patient: use of oXiris: a single center case report // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 59–64.
41. Tolwani A. J., Campbell R. C., Stofan B. S. et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, № 6. – P. 1233–1238. doi: 10.1681/ASN.2007111173.
42. Turani F., Barchetta R., Falco M. et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 54–58. doi: 10.1159/000499589.
43. Van Wert R., Friedrich J. O., Scales D. C. et al. University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis // *Crit. Care Med.* – 2010. – Vol. 38, № 5. – P. 1360–1369. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9d912.
44. Wang A. Y., Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? // *Curr. Opin. Crit. Care.* – 2018. – Vol. 24, № 6. – P. 437–442. doi: 10.1097/MCC.0000000000000541.
24. Kindgen-Milles D., Brandenburger T., Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. *Curr. Opin. Crit. Care*, 2018, vol. 24, no. 6, pp. 450–454. doi: 10.1097/MCC.0000000000000547.
25. Lai T.S., Shiao C.C., Wang J.J. et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann. Intens. Care*, 2017, no. 7, pp. 38. doi: 10.1186/s13613-017-0265-6.
26. Macedo E., Mehta R.L. Continuous dialysis therapies: core curriculum 2016. *Am. J. Kidney Dis.*, 2016, vol. 68, no. 4, pp. 645–657. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.03.427.
27. Maeda H., Tomisawa N., Jimbo Y. et al. Efficacy of hemofiltration with PEPA membrane for IL-6 removal in a rat sepsis model. *J. Artif. Organs.*, 2017, vol. 20, no. 4, pp. 335–340. doi: 10.1007/s10047-017-0991-4.
28. Matsuda K., Moriguchi T., Harii N. et al. Comparison of efficacy between continuous hemodiafiltration with a PMMA high-performance membrane dialyzer and a PAN membrane hemofilter in the treatment of septic shock patients with acute renal failure. *Contrib. Nephrol.*, 2011, vol. 173, pp. 182–190. doi: 10.1159/000329058.
29. Mehta R.L., Bouchard J., Soroko S.B. et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: program to improve care in acute renal disease. *Intens. Care Med.*, 2011, vol. 37, pp. 241–248. doi: 10.1007/s00134-010-2089-9.
30. Monard C., Rimmelé T., Ronco C. Extracorporeal therapies for sepsis. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 1–14. doi: 10.1159/000499520.
31. Nagata I., Uchino S., Tokuhira N. et al. Sepsis may not be a risk factor for mortality in patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *J. Crit. Care*, 2015, vol. 30, pp. 998–1002. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.06.021.
32. Palevsky P.M., Zhang J.H., Connor T.Z. et al. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N. Engl. J. Med.*, 2008, vol. 359, no. 1, pp. 7–20. doi: 10.1056/NEJMoa0802639.
33. Pohl J., Papathanasiou M., Heisler M. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock. *J. Intensive Care*, 2016, vol. 16, no. 4, pp. 39. doi: 10.1186/s40560-016-0163-2.
34. Ricci Z., Romagnoli S., Ronco C. High cut-off membranes in acute kidney injury and continuous renal replacement therapy. *Int. J. Artif. Organs.*, 2017, vol. 40, no. 12, pp. 657–664. doi: 10.5301/ijao.5000662.
35. Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*, 2000, vol. 356, pp. 26–30. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02430-2.
36. Schneider A.G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 281. doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
37. Schwindenhammer V., Girardot T., Chauvier K. et al. oXiris use in septic shock: experience of two french centers. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 1–7. doi: 10.1159/000499510.
38. Shiga H., Hirasawa H., Nishida O. et al. Continuous hemodiafiltration with a cytokine-adsorbing hemofilter in patients with septic shock: a preliminary report. *Blood Purif.*, 2014, vol. 38, pp. 211–218. doi: 10.1159/000369377.
39. Shum H.P., Chan K.C., Kwan M.C. et al. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Med. J.*, 2013, vol. 19, pp. 491–497. doi: 10.12809/hkmj133910.
40. Tan H.K., Kaushik M., Tan C.W. Augmented adsorptive blood purification during continuous veno-venous hemodiafiltration in a severe septic, acute kidney injury patient: use of oXiris: a single center case report. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 59–64.
41. Tolwani A.J., Campbell R.C., Stofan B.S. et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2008, vol. 19, no. 6, pp. 1233–1238. doi: 10.1681/ASN.2007111173.
42. Turani F., Barchetta R., Falco M. et al. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oXiris in septic patients: a case series. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 54–58. doi: 10.1159/000499589.
43. Van Wert R., Friedrich J.O., Scales D.C. et al. University of Toronto Acute Kidney Injury Research Group. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis. *Crit. Care Med.*, 2010, vol. 38, no. 5, pp. 1360–1369. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181d9d912.
44. Wang A.Y., Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? *Curr. Opin. Crit. Care*, 2018, vol. 24, no. 6, pp. 437–442. doi: 10.1097/MCC.0000000000000541.

45. Yébenes J. C., Ruiz-Rodríguez J. C., Ferrer R. et al. Epidemiology of sepsis in catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting // *Ann. Intens. Care.* – 2017. – № 7. – P. 19. doi: 10.1186/s13613-017-0241-1.
46. Zarbock A., Kellum J. A., Schmidt C. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial // *JAMA.* – 2016. – Vol. 315, № 20. – P. 2190–2199. doi: 10.1001/jama.2016.5828.
47. Zhang L., Tang G. K. Y., Liu S. et al. Hemofilter with adsorptive capabilities: case report series // *Blood Purif.* – 2019. – Vol. 47. – P. 45–50. doi: 10.1159/000499357.
48. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41. – P. 2209–2220. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
49. Zou H., Hong Q., Gaosi X. U. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis // *Crit. Care.* – 2017. – Vol. 21. – P. 150. doi: 10.1186/s13054-017-1707-0.
45. Yébenes J.C., Ruiz-Rodríguez J.C., Ferrer R. et al. Epidemiology of sepsis in catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann. Intens. Care*, 2017, no. 7, pp. 19. doi: 10.1186/s13613-017-0241-1.
46. Zarbock A., Kellum J.A., Schmidt C. et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial. *JAMA*, 2016, vol. 315, no. 20, pp. 2190–2199. doi: 10.1001/jama.2016.5828.
47. Zhang L., Tang G. K.Y., Liu S. et al. Hemofilter with adsorptive capabilities: case report series. *Blood Purif.*, 2019, vol. 47, pp. 45–50. doi: 10.1159/000499357.
48. Zhou F., Peng Z., Murugan R. et al. Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit. Care Med.*, 2013, vol. 41, pp. 2209–2220. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828cf412.
49. Zou H., Hong Q., Gaosi X.U. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. *Crit. Care*, 2017, vol. 21, pp. 150. doi: 10.1186/s13054-017-1707-0.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

*Первая Градская больница им. Н. И. Пирогова,
119049, Москва, Ленинский проспект, д. 8.*

Ким Тимур Геннадиевич

*заведующий отделением реанимации и интенсивной
терапии № 1.*

Магомедов Марат Адессович

кандидат медицинских наук, заместитель главного врача.

Проценко Денис Николаевич

*ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40
Департамента здравоохранения Москвы»,
главный врач.
129301, Москва, ул. Касаткина, д. 7.*

*ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия
им. С. М. Кирова» МО РФ,
194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.*

Захаров Михаил Владимирович

*кандидат медицинских наук, доцент, заместитель
начальника клиники нефрологии и эфферентной терапии.*

Марухов Артем Владимирович

*начальник отделения реанимации и интенсивной терапии
№ 1 клиники нефрологии и эфферентной терапии.*

Чубченко Наталья Валерьевна

*заведующая отделением реанимации и интенсивной
терапии № 2 клиники нефрологии и эфферентной терапии.
E-mail: nchubchenko@mail.ru*

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

*Pirogov First City Hospital,
8, Leninskiy Ave., Moscow, 119049.*

Timur G. Kim

*Head of Intensive
Care Unit no. 1.*

Marat A. Magomedov

Candidate of Medical Sciences, Deputy Head Physician.

Denis N. Protsenko

*City Clinical Hospital no. 40,
Moscow Health Department,
Head Physician.
7, Kasatkin St., Moscow, 129301.*

*S.M. Kirov Military Medical Academy,
6, Academician Lebedev St.,
St. Petersburg, 194044.*

Mikhail V. Zakharov

*Candidate of Medical Sciences, Associate Professor,
Deputy Head of Nephrology and Efferent Therapy Clinic.*

Artem V. Marukhov

*Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 1
of Nephrology and Efferent Therapy Clinic.*

Natalia V. Chubchenko

*Head of Anesthesiology and Intensive Care Department no. 2
of Nephrology and Efferent Therapy Clinic.
Email: nchubchenko@mail.ru*