

<http://doi.org/10.24884/2078-5658-2023-20-1-81-88>

Фармакологические методы стабилизации крови в экстракорпоральном контуре (обзор литературы)

М. С. МЕНДИБАЕВ¹, С. Е. РАБОТИНСКИЙ²¹ Городская клиническая больница им. В. П. Демихова, Москва, Россия² Городская клиническая больница № 52, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Резюмированы возможные преимущества и риски применения различных антикоагулянтов во время гемоперфузии. Тромбообразование в экстракорпоральном контуре приводит к снижению эффективности терапии, дополнительным трудозатратам, рискам для пациента и экономическим потерям. В то же время относительно избыточная антикоагуляция на фоне имеющихся расстройств гемостаза может приводить к тяжелым геморрагическим осложнениям, которые, в свою очередь, ухудшают прогноз пациентов. В статье описаны причины гепаринорезистентности, основные приемы ее преодоления, приведены практические рекомендации по антикоагулянтному обеспечению гемосорбции. Известно, что рутинные методы оценки гемостаза (например, количество тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время) не способны оценить баланс про/антикоагулянтов. Авторами предложен обоснованный персонализированный подход к антикоагулянтному обеспечению процедур экстракорпоральной гемокоррекции в зависимости от патологии пациента и данных тромбоэластограммы, уровня антитромбина III.

Ключевые слова: гемосорбция, тромбоэластограмма, гепаринорезистентность, антикоагуляция, экстракорпоральный контур

Для цитирования: Мендибаев М. С., Работинский С. Е. Фармакологические методы стабилизации крови в экстракорпоральном контуре (обзор литературы) // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2023. – Т. 20, № 1. – С. 81–88. DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-81-88.

Pharmacological methods for blood stabilization in the extracorporeal circuit (review of literature)

MAKARIY S. MENDIBAEV¹, STANISLAV E. RABOTINSKY²¹ Demikhov City Clinical Hospital, Moscow, Russia² Municipal Clinical Hospital № 52, Moscow, Russia

ABSTRACT

We summarize the possible benefits and risks of using various anticoagulants during hemoperfusion. Clotting in the extracorporeal circuit can lead to a decrease in the effectiveness of therapy, additional workload, risk to the patient and economic losses. At the same time, relatively excessive anticoagulation against the background of existing hemostasis disorders can lead to severe hemorrhagic complications, which in turn worsen the prognosis of patients. The article describes the causes of heparin resistance, the main techniques for overcoming it, and provides practical guidelines for anticoagulant therapy during hemoperfusion. It is well known that routine methods of monitoring hemostasis (such as platelet count, activated partial thromboplastin time) are unable to assess the balance of pro/anticoagulants. The authors have proposed a reasonable personalized approach to anticoagulant therapy of extracorporeal blood purification depending on the pathology in patient and thromboelastography (TEG) data, and antithrombin III levels.

Key words: hemoperfusion, thromboelastogram, heparin resistance, anticoagulation, extracorporeal circuit

Для цитирования: Mendibaev M. S., Rabotinsky S. E. Pharmacological methods for blood stabilization in the extracorporeal circuit (review of literature). *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation*, 2023, Vol. 20, № 1, P. 81–88. (In Russ.) DOI: 10.24884/2078-5658-2023-20-1-81-88.

Для корреспонденции:

Макарий Сергеевич Мендибаев
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru

Correspondence:

Makariy S. Mendibaev
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru

Введение

По данным ряда исследователей, своевременное применение методов гемосорбции как в монотерапии, так и в сочетании с методами заместительной органной терапии, такими как заместительная почечная терапия (ЗПТ), экстракорпоральная мембранная оксигенация, позволяет улучшить исходы у пациентов с септическим шоком, тяжелым острым панкреатитом, острым респираторным дистресс-синдромом [2, 28, 29, 47].

Количество тромбов контуров во время гемосорбции может достигать 24% [47]. Однако, по данным 3 рандомизированных клинических исследований, двукратная двухчасовая селективная гемосорбция липополисахарида (ЛПС) сопровождалась тромбозом экстракорпорального контура с частотой

от 6 до 11% [8, 11, 36]. Y. Kawazoe et al. в своей работе продемонстрировали, что более продолжительная селективная гемосорбция ЛПС (в среднем 5,5 ч) у пациентов с септическим шоком может быть связана с лучшими клиническими исходами, чем стандартная двухчасовая процедура [18]. При гемосорбции цитокинов имеются многочисленные данные о преимуществах сочетания гемосорбции с ЗПТ [6, 23, 38].

Преждевременное тромбообразование в экстракорпоральном контуре является нежелательным явлением, так как приводит к снижению эффективности терапии, дополнительным рискам для здоровья пациента, и экономическим потерям. Предотвращение тромбообразования в экстракорпоральном контуре обеспечивается как с помощью фармацевтических (адекватной антикоагуляции),

так и с помощью нефармацевтических (рациональный подход к режиму работы и выбору компонентов экстракорпорального контура) вмешательств. В обзоре даны практические рекомендации по диагностике и преодолению гепаринорезистентности, персонализированному выбору антикоагуляции.

Материалы и методы

Мы провели описательный обзор литературы, полученной в результате поиска в компьютерной базе данных (PubMed, Medline), с акцентом на исследования по антикоагуляции при процедурах экстракорпоральной гемокоррекции. Оценив перечисленные публикации, мы обобщили данную литературу в практических рекомендациях.

Проблема гепаринорезистентности и контроля гемостаза при проведении гемосорбции

Основным антикоагулянтом, используемым при проведении процедур экстракорпоральной гемокоррекции, является нефракционированный гепарин (НФГ). Еще на этапе заполнения экстракорпорального контура от 5000 до 20 000 единиц НФГ считается допустимым добавить в промыточный раствор [41].

НФГ является предпочтительным антикоагулянтом во время ЗПТ вследствие внепочечного клиренса. Из-за большого количества сульфатных групп молекулы НФГ имеют сильный отрицательный заряд, в результате чего способны неспецифически связываться с белками, эндотелием, макрофагами и искусственными поверхностями [1]. Существенным плюсом НФГ считается возможность использования антидота (протамина сульфата) [41]. Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) ограничивает большая по сравнению с НФГ зависимость от почечного клиренса. Таким образом, пациенты с почечной недостаточностью потенциально подвержены пролонгированному действию антикоагулянтов и риску кровотечения. Считается, что наиболее эффективным и безопасным является постоянное введение низкомолекулярных гепаринов, обеспечивающее уровень анти-Ха-активности в пределах 0,2–0,35 Ед/мл [1, 17, 26].

По данным двух метаанализов, применение НМГ **с целью обеспечения антикоагуляции во время гемодиализа** оказалось как минимум столь же безопасным, как применение НФГ [24, 30].

Особую категорию пациентов составляют пациенты с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией (ГИТ). Сложность заключается в том, что диагноз гепарин-индуцированной тромбоцитопении в практике врача интенсивной терапии является очень сложным. В настоящее время «золотой стандарт» диагностики ГИТ – функциональный тест высвобождения серотонина (SRA) – в Российской Федерации недоступен. Доступно исследование суммарных антител к комплексу гепарин – PF4, обладающие, несмотря на высокую чувствительность, низкой специфичностью, особенно у пациентов в критиче-

ских состояниях (ЭКМО, септический шок, тяжелые системные заболевания и другие состояния) [3]. Поэтому важно провести оценку клинической вероятности ГИТ по шкале 4Т и оценить динамику роста уровня тромбоцитов после смены антикоагулянта [39]. В то же время само подозрение на ГИТ требует от врача назначения антикоагулянтов в лечебной дозе и категорическую отмену гепаринов, включая «замки» ЦВК. Одним из альтернативных антикоагулянтов является специфический ингибитор анти-Ха фактора – фондапаринукс натрия. Синтетический пентасахарид фондапаринукс натрия обладает наименьшей молекулярной массой 1,7 кДа, в то же время он на 95% связывается с антитромбином III. Известно, что фондапаринукс не взаимодействует с рецептором тромбоцитов PF4, не вступает в перекрестную реакцию с антителом к гепарину [40]. Кроме того, в отличие от гепарина, фондапаринукс не оказывает влияния на агрегацию тромбоцитов, что в условиях уже имеющейся тромбоцитопении может быть положительной чертой препарата [13]. Считается, что фондапаринукс в дозе 0,03 мг/кг обеспечивает адекватную антикоагуляцию при процедуре интермиттирующей гемодиализации, не приводит к кумуляции и кровотечениям [32]. Высокопоточный диализ и гемодиализация приводят к увеличению процедурного клиренса препарата, что может потребовать больших болюсов или ежедневного введения для поддержания системной антикоагуляции у пациентов с гепарин индуцированной тромбоцитопенией [10]. Для оценки антикоагулянтного действия фондапаринукса может быть использован хромогенный тест анти-фактор Ха активности, однако требуется специфическая калибровка коагулометра по препарату.

НФГ вводится системно и проявляет дозозависимый эффект, низкие дозы несут риски тромбообразования в контуре с развитием коагулопатий потребления, а высокие – риски кровотечений. Способность рутинных коагуляционных тестов – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) и протромбиновое время (ПТ) – отражать гипокоагуляцию *in vivo* ставится под сомнение [27].

Очевидно, что доза вводимого НФГ должна быть персонализирована для каждого пациента исходя из состояния его гемостаза. L. Chen-Tse et al. (2018) предлагают оценивать гемостаз пациента перед проведением экстракорпоральной детоксикации по следующим показателям – АЧТВ, МНО и число тромбоцитов [25].

Однако данный подход не учитывает фактор гепаринорезистентности, которая часто сопровождается критическими состояниями. Гепаринорезистентность подозревается, когда суточной дозы в 35000 МЕ недостаточно для достижения целевого, лечебного значения АЧТВ или активированного времени свертывания «АВК» [33]. Выделяют следующие предикторы гепаринорезистентности: активность антитромбина менее 60%, возраст пациента более 65 лет [35], уровень тромбоцитов более $300 \times 10^{12}/л$,

повышение уровня фактора VIII или фибриногена [48], повышения уровня острофазовых белков [49].

Гепаринорестинтность, вызванная недостаточной активностью антитромбина III, может быть скорректирована с помощью инфузии его концентрата. У пациентов с сепсисом, нуждающихся в ЗПТ и приобретенным дефицитом антитромбина III, антикоагулянты с нефракционированным гепарином плюс введение антитромбина III предотвращают преждевременное свертывание крови и могут способствовать улучшению исхода [12]. Однако связывание с НФГ ингибирует противовоспалительные эффекты антитромбина III [34]. Отмечается, что терапия однократными дозами антитромбина III может быть альтернативой постоянному введению низких доз гепарина у критически больных пациентов с циррозом печени во время ПЗПТ [7]. Причем длительное (более 4 дней) введение антитромбина III позволяет достичь повышения уровня антитромбина, однако не способно обратить вспять гиперкоагуляцию [14].

Регионарная цитратная антикоагуляция является привлекательной альтернативой гепарину, поскольку при правильном использовании она обеспечивает устойчивую антикоагуляцию непосредственно в экстракорпоральном контуре, не увеличивая риск кровотечения у пациента. Регионарная цитратная антикоагуляция обычно основана на использовании цитрата натрия. Антикоагулянтные свойства цитрата связаны с его высоким сродством к катиону кальция (Ca^{++}). Прямое введение цитрата натрия в экстракорпоральный контур приводит к связыванию катионов кальция в хелатные цитратно-кальциевые комплексы (ЦКК). Поскольку ионы кальция – обязательный кофактор большинства ферментов коагуляционного каскада, опосредованное цитратом снижение его уровня приводит к выраженному антикоагулянтному эффекту [43].

Уровень кальция, полученный из экстракорпорального контура, может значительно колебаться, что требует периодического контроля. По данным исследования, проводимого с целью установления порогового значения для кальция, при котором начинается коагуляция, было продемонстрировано, что уровень ионов кальция в плазме менее 0,33 ммоль/л достаточен для полного предотвращения коагуляции; напротив, кальций более 0,56 ммоль/л вряд ли вызовет нарушения коагуляции [16].

Результаты метаанализа 2015 рандомизированных исследований подтверждают, что регионарная цитратная антикоагуляция увеличивает срок службы фильтра и снижает частоту осложнений, перерывов в терапии и затраты по сравнению с гепариновой антикоагуляцией [4].

Более того, регионарная цитратная антикоагуляция была рекомендована в качестве антикоагулянтной стратегии выбора для пациентов, которым проводится постоянная заместительная почечная терапия (ПЗПТ) независимо от риска кровотечения [19].

Впоследствии при ПЗПТ 30–70% введенных ЦКК удаляется через диализатор из-за их высокой растворимости в воде и низкой молекулярной массы (298 Да). Оставшиеся ЦКК попадают в системный кровоток, что несет риски осложнений. В условиях тяжелой дисфункции печени клиренс цитрата снижается примерно на 50%, что означает, что пациенты с печеночной недостаточностью более восприимчивы к накоплению цитрата. Считается, что регионарная цитратная антикоагуляция является безопасным методом антикоагулянтной терапии у пациентов с печеночной недостаточностью при тщательном мониторинге кислотно-щелочного состояния и электролитного баланса [22, 38, 46, 50]. Часть авторов полагает, что использование метода цитратно-кальциевой антикоагуляции лимитировано у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и выделяет дополнительные предикторы цитратной интоксикации у пациентов с печеночной недостаточностью: лактат более 3,4 ммоль/л и протромбин по Квику менее 26% [22].

ЦКК являются слабыми кислотами и в норме в течение 10 минут метаболизируются до углекислого газа и воды в печени, мышцах и почках, включаясь в цикл Кребса (цикл лимонной кислоты). В норме 1 моль ЦКК метаболизируется до 3 моль бикарбоната (HCO_3^-), что приводит к «подщелачиванию» плазмы [9, 44].

У пациентов с циркуляторным шоком или митохондриальной дисфункцией создаются условия для накопления ЦКК в крови, что впоследствии приводит к цитратной интоксикации и метаболическому ацидозу [37]. Считается, что риск накопления цитрата во время регионарной цитратной антикоагуляции больше зависит от микроциркуляции, чем от функции печени. В обычных условиях внепеченочный метаболизм цитрата достаточен, чтобы справиться с количеством ЦКК, доставляемым при ПЗПТ. Однако при нарушении микроциркуляции отчетливо нарушается как печеночный, так и внепеченочный метаболизм ЦКК [15].

О цитратной интоксикации косвенно судят по увеличению соотношения (Ca общий/ Ca ионизированный) более 2,5. Тем не менее, соотношение Ca общий/ Ca ионизированный не всегда может предсказать цитратную интоксикацию [20, 21]. Измерение уровня ионизированного кальция в образцах после гемофильтра также может вводить в заблуждение при мониторинге регионарной цитратной антикоагуляции [45].

D. Khadzhynov et al. (2014, 2017) отмечают, что риск накопления цитрата во время регионарной цитратной антикоагуляции в хорошо отобранной группе пациентов низок даже в случае изначально тяжелой гиперлактатемии. При оценке риска накопления цитрата следует учитывать кинетику лактата, а не изначально повышенную концентрацию лактата. Накопление цитрата у пациентов, перенесших ПЗПТ с регионарной цитратной антикоагуляцией возникало исключительно у пациентов

с резистентным к терапии шоком и полиорганной недостаточностью [20, 21].

Считается, что цитрат имеет преимущество с точки зрения безопасности, эффективности и стоимости, однако почечный исход и смертность пациентов были сходными для антикоагулянтов на основе цитрата и гепарина [31, 42].

Обсуждение

Рутинный метод оценки тромбоцитов (например, количество тромбоцитов) не дает никакой информации об их функциональной активности. У критически больных пациентов наблюдаются различные уровни активации или дисфункции тромбоцитов, что также может повлиять на срок службы фильтра [5]. Поэтому, на наш взгляд, перспективным инструментом оценки баланса про/антикоагулянтов до и во время процедуры экстракорпоральной гемокоррекции может стать тромбоэластография. Для успешной персонализации антикоагулянтной терапии помимо изолированной оценки отдельных звеньев тромбоэластограммы ключевое значение имеет ее комплексная оценка.

Тромбоэластография – это интегральный метод оценки гемостаза, основанный на измерении вязко-эластических свойств кровяного сгустка, что позволяет оценить как плазменное, так и клеточное звено гемостаза с системой фибринолиза. Во-первых, используя специфический тест с гепаринойзой, возможно оценить вклад гепарина (НФГ, НМГ) в гемостаз пациента, что играет роль в диагностике гепаринорезистентности. Во-вторых, интерпретация тромбоэластограммы позволит определить исходное гипокоагуляционное состояние, тем самым вовремя скорректировать тактику антикоагулянтной терапии. В-третьих, метод тромбоэластографии обладает важным преимуществом перед стандартными коагулологическими тестами – простотой выполнения пробы (зачастую в России выполняется врачом анестезиологом-реаниматологом, трансфузиологом), что позволяет использовать метод прикроватно.

Использование НФГ в качестве антикоагулянта при ПЗПТ может быть прямо противопоказано при гепарин-индуцированной тромбоцитопении или значительно затруднено из-за гепаринорезистентности. В данной ситуации для большинства пациентов цитратно-кальциевая антикоагуляция является наиболее подходящим методом обеспечения антикоагуляции.

Однако для пациентов с высоким риском цитратной интоксикации предпочтителен более низкий кровоток. Снижение кровотока в большинстве аппаратов для ПЗПТ автоматически уменьшает поступление цитрата, а значит, и цитратно-кальциевых комплексов к пациенту. Эффект низкого кровотока можно компенсировать увеличением скорости потока диализата, что не приведет к увеличению фракции фильтрации и эффекту membrane clogging

(«засорению» мембраны) и снижению клиренса ЦЦК, как в случае увеличения потока замещающего раствора при гемофильтрации.

Данный описательный обзор является лишь обобщением представленной литературы, касающейся антикоагулянтной терапии во время процедур экстракорпоральной гемокоррекции. Мы ожидаем будущие проспективные исследования, оценивающие эффективность предложенного подхода в снижении риска преждевременных тромбозов контуров и геморрагических осложнений.

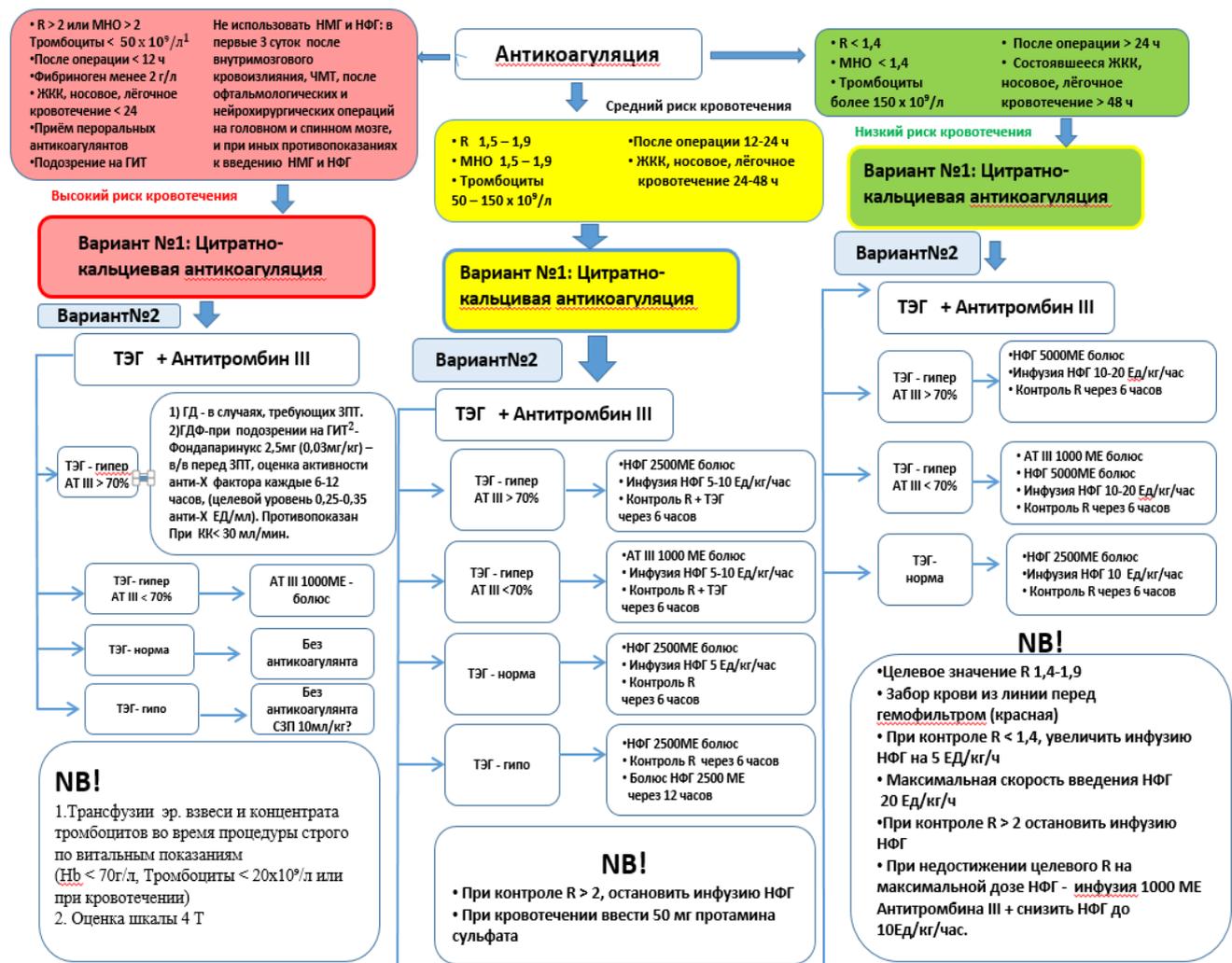
Практические рекомендации. Учитывая сложный механизм взаимодействия про- и антикоагулянтов и ограничения изолированной лабораторной оценки рутинных показателей, помимо рутинных показателей гемостаза (АЧТВ, МНО, количество тромбоцитов) предлагается оценивать тромбоэластограмму и уровень антитромбина III. Далее в зависимости от клинического контекста (перенесенная операция или кровотечение) и полученных лабораторных данных пациенты делятся на 3 группы – высокого, среднего и низкого риска геморрагических осложнений.

Для каждой группы предлагается персонализированный алгоритм антикоагуляции с оценкой ТЭГ и уровня антитромбина III. К примеру, в случае низкого риска кровотечения при сочетании гиперкоагуляции и дефицита антитромбина III предлагается восполнить прежде дефицит антитромбина III, а после использовать НФГ в предлагаемой дозе. Напротив, при высоком риске кровотечений, в том числе в первые 72 часа после черепно-мозговой травмы или внутримозгового кровоизлияния, в качестве обеспечения антикоагуляции рекомендован цитратно-кальциевый метод, либо методики с полным отказом от введения гепаринов (НМГ и НФГ), при отсутствии абсолютных противопоказаний возможны другие варианты (рисунок)

При старте процедур экстракорпоральной гемокоррекции с регионарной цитратной антикоагуляцией помимо строго контроля кислотно-основного состояния крови и соотношения общего и ионизированного кальция необходимо обратить внимание на увеличение уровня лактата в течение 12 часов от начала процедуры. У данной группы пациентов во время проведения цитратно-кальциевой антикоагуляции:

- 1) уменьшите скорость кровотока на 20% от исходного для снижения поступления ЦЦК в кровоток;
- 2) увеличьте скорость потока диализата на 20% от исходного для увеличения клиренса циркулирующих цитратных комплексов;
- 3) при динамическом увеличении уровня лактата и/или повышении соотношения $Ca_{общий}/Ca_{ионизированный}$ рассмотрите возможность проведения процедуры без антикоагулянтов, либо альтернативные способы антикоагуляции.

При подозрении на гепарин-индуцированную тромбоцитопению (оценка по шкале клинической вероятности ГИТ 4Т) при отсутствии абсолютных



Алгоритм выбора антикоагулянтной терапии во время экстракорпорального очищения крови: R – АЧТВ отношение; ГИТ – гепарининдуцированная тромбоцитопения; ТЭГ – тромбоэластограмма; ТЭГ-гипер – гиперкоагуляция по ТЭГ; ТЭГ-гипо – гипокоагуляция по ТЭГ; ТЭГ-норма – нормокоагуляция по ТЭГ; НФГ – нефракционированный гепарин; СЗП – свежемороженая плазма; ЗПТ – заместительная почечная терапия; ГД – гемодиализ; ГДФ – гемодиафильтрация; АТ III – антитромбин III; КК – клиренс креатинина

Algorithm for choosing anticoagulant therapy during extracorporeal blood purification: R – APTT ratio; HIT – heparin-induced thrombocytopenia; TEG – thromboelastogram; TEG-hyper – hypercoagulation by TEG; TEG-hypo – hypocoagulation by TEG; TEG- norm – normal coagulation by TEG; UFH – unfractionated heparin; QFFP – quarantine fresh-frozen plasma; RRT – renal replacement therapy; HD – hemodialysis; HDF – hemodiafiltration; AT III – antithrombin III; CC – creatinine clearance

противопоказаний к введению НМГ и НФГ предлагается использовать в/в болюс фондапаринукса 0,03 мг/кг с оценкой уровня анти-Ха-активности (целевой уровень 0,2–0,35 Ед/мл.) каждые 12 часов.

Заключение

Проведение методов экстракорпоральной гемокоррекции требует многоступенчатого подхода к обеспечению процедуры. Тромбообразование в экстракорпоральном контуре приводит к снижению эффективности терапии, рискам для пациента и экономическим потерям. С другой стороны, относительно избыточная антикоагуляция на фоне

имеющихся расстройств гемостаза ведет к тяжелым геморрагическим осложнениям. При нарушениях системы гемостаза у пациентов в критическом состоянии, рутинные методы оценки гемостаза не способны отразить реальное состояние системы гемостаза. В данной ситуации нам представляется наиболее важной стратификация пациентов по степени риска кровотечения, учету основной, сопутствующей патологии и лабораторных данных (оценка тромбоэластограммы, уровень антитромбина III). Предложенный алгоритм выбора антикоагулянтной терапии позволяет осуществить персонализированный подход к антикоагулянтному обеспечению процедур экстракорпоральной гемокоррекции.

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

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

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Строчкин А. Г., Поз Я. Л. Антикоагуляция при заместительной почечной терапии: классические подходы и новые возможности // Вестн. трансплантологии и искусственных органов. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 80–85.
2. Akil A., Ziegeler S., Reichelt J. et al. Use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2021. – Vol. 69, № 3. – P. 246–251. Doi: 10.1055/s-0040-1708479.
3. Arepally G. M., Ortel T. L. Heparin-induced thrombocytopenia // *Annu Rev Med.* – 2010. – Vol. 61. – P. 77–90. Doi: 10.1146/annurev.med.042808.171814.
4. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 2098–110. Doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
5. Baldwin I., Tan H. K., Bridge N. et al. A prospective study of thromboelastography (TEG) and filter life during continuous veno-venous hemofiltration // *Ren Fail.* – 2000. – Vol. 22, № 3. – P. 297–306. Doi: 10.1081/jdi-100100873.
6. Brouwer W. P., Duran S., Kuijper M. et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 317. Doi: 10.1186/s13054-019-2588-1.
7. Brunner R., Madl C., Druml W. et al. Single-dose application of antithrombin III as alternative anticoagulation during extracorporeal therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15 (Suppl 1). – P. 123. Doi: 10.1186/cc9543.
8. Cruz D.N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301, № 23. – P. 2445–2452. Doi: 10.1001/jama.2009.856.
9. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit // *NDT Plus.* – 2009. – Vol. 6. – P. 439–447. Doi: 10.1093/ndtplus/sfp136.
10. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? // *Nat Rev Nephrol.* – 2011. – Vol. 7, № 9. – P. 499–508. Doi: 10.1038/nrneph.2011.88.
11. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. EUPHRATES trial investigators. Effect of targeted polymyxin b hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial // *JAMA.* – 2018. – Vol. 320, № 14. – P. 1455–1463. Doi: 10.1001/jama.2018.14618.
12. du Cheyron D., Bouchet B., Bruel C. et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 2. – P. R45. Doi: 10.1186/cc4853.
13. Eller T., Busse J., Dittrich M. et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests // *Clin Chem Lab Med.* – 2014. – Vol. 52, № 6. – P. 835–844. Doi: 10.1515/cclm-2013-0936.
14. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E. et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis // *Crit Care.* – 2006. – Vol. 10, № 6. – P. R160. Doi: 10.1186/cc5098.
15. Honore P. M., De Bels D., Redant S. et al. Inducible metabolic pathway for citrate metabolism in case of major liver dysfunction: fact or fiction? // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 166. Doi: 10.1186/s13054-019-2432-7.
16. James M. F., Roche A. M. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2004. – Vol. 18, № 5. – P. 581–586. Doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.016.
17. Joannidis M., Kountchev J., Rauchenzauner M. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study // *Intensive Care Med.* – 2007. – Vol. 33, № 9. – P. 1571–1579. Doi: 10.1007/s00134-007-0719-7.
18. Kawazoe Y., Sato T., Miyagawa N. et al. Mortality effects of prolonged hemoperfusion therapy using a polymyxin b-immobilized fiber column for patients with septic shock: a sub-analysis of the DESIRE trial // *Blood Purif.* – 2018. – Vol. 46, № 4. – P. 309–314. Doi: 10.1159/000491744.
19. Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1) // *Crit Care.* – 2013. – Vol. 17, № 1. – P. 204. Doi: 10.1186/cc11454.
20. Khadzhynov D., Dahlinger A., Schelter C. et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anti-
1. Strokov A. G., Poz Y. L. Clotting prevention in renal replacement therapy: classical approaches and new opportunities. *Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs.* 2010, vol. 12, no. 4, pp. 80–85. (In Russ.) Doi:10.15825/1995-1191-2010-4-80-85.
2. Akil A., Ziegeler S., Reichelt J. et al. Use of CytoSorb and ECMO in patients with severe pneumogenic sepsis. *Thorac Cardiovasc Surg.* 2021, vol. 69, no. 3, pp. 246–251. Doi: 10.1055/s-0040-1708479.
3. Arepally G.M., Ortel T.L. Heparin-induced thrombocytopenia. *Annu Rev Med.* 2010, vol. 61, pp. 77–90. Doi: 10.1146/annurev.med.042808.171814.
4. Bai M., Zhou M., He L. et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive Care Med.* 2015, vol. 41, no. 12, pp. 2098–110. Doi: 10.1007/s00134-015-4099-0.
5. Baldwin I., Tan H. K., Bridge N. et al. A prospective study of thromboelastography, (TEG) and filter life during continuous veno-venous hemofiltration. *Ren Fail.* 2000, vol. 22, no. 3, pp. 297–306. Doi: 10.1081/jdi-100100873.
6. Brouwer W. P., Duran S., Kuijper M. et al. Hemoadsorption with CytoSorb shows a decreased observed versus expected 28-day all-cause mortality in ICU patients with septic shock: a propensity-score-weighted retrospective study. *Crit Care.* 2019, vol. 23, no. 1, pp. 317. Doi: 10.1186/s13054-019-2588-1.
7. Brunner R., Madl C., Druml W. et al. Single-dose application of antithrombin III as alternative anticoagulation during extracorporeal therapy in critically ill patients with advanced liver cirrhosis: a retrospective data analysis. *Crit Care.* 2011, vol. 15(Suppl 1), pp. 123. Doi: 10.1186/cc9543.
8. Cruz D. N., Antonelli M., Fumagalli R. et al. Early use of polymyxin B hemoperfusion in abdominal septic shock: the EUPHAS randomized controlled trial. *JAMA.* 2009, vol. 301, no. 23, pp. 2445–2452. Doi: 10.1001/jama.2009.856.
9. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy, no. CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus.* 2009, vol. 6, pp. 439–447. Doi: 10.1093/ndtplus/sfp136.
10. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nat Rev Nephrol.* 2011, vol. 7, no. 9, pp. 499–508. Doi: 10.1038/nrneph.2011.88.
11. Dellinger R. P., Bagshaw S. M., Antonelli M. et al. EUPHRATES trial investigators. effect of targeted polymyxin b hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA.* 2018, vol. 320, no. 14, pp. 1455–1463. Doi: 10.1001/jama.2018.14618.
12. du Cheyron D., Bouchet B., Bruel C. et al. Antithrombin supplementation for anticoagulation during continuous hemofiltration in critically ill patients with septic shock: a case-control study. *Crit Care.* 2006, vol. 10, no. 2, R45. Doi: 10.1186/cc4853.
13. Eller T., Busse J., Dittrich M. et al. Dabigatran, rivaroxaban, apixaban, argatroban and fondaparinux and their effects on coagulation POC and platelet function tests. *Clin Chem Lab Med.* 2014, vol. 52, no. 6, pp. 835–844. Doi: 10.1515/cclm-2013-0936.
14. Gonano C., Sitzwohl C., Meitner E. et al. Four-day antithrombin therapy does not seem to attenuate hypercoagulability in patients suffering from sepsis. *Crit Care.* 2006, vol. 10, no. 6, pp. R160. Doi: 10.1186/cc5098.
15. Honore P. M., De Bels D., Redant S. et al. Inducible metabolic pathway for citrate metabolism in case of major liver dysfunction: fact or fiction? *Crit Care.* 2019, vol. 23, no. 1, pp. 166. Doi: 10.1186/s13054-019-2432-7.
16. James M. F., Roche A. M. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004, vol. 18, no. 5, pp. 581–586. Doi: 10.1053/j.jvca.2004.07.016.
17. Joannidis M., Kountchev J., Rauchenzauner M. et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med.* 2007, vol. 33, no. 9, pp. 1571–1579. Doi: 10.1007/s00134-007-0719-7.
18. Kawazoe Y., Sato T., Miyagawa N. et al. Mortality effects of prolonged hemoperfusion therapy using a polymyxin b-immobilized fiber column for patients with septic shock: a sub-analysis of the DESIRE trial. *Blood Purif.* 2018, vol. 46, no. 4, pp. 309–314. Doi: 10.1159/000491744.
19. Kellum J. A., Lameire N. KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care.* 2013, vol. 17, no. 1, pp. 204. Doi: 10.1186/cc11454.
20. Khadzhynov D., Dahlinger A., Schelter C. et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate

- coagulation // *Crit Care Med.* – 2017. – Vol. 45, № 9. – P. e941–e946. Doi: 10.1097/CCM.0000000000002501.
21. Khadzhyrov D., Schelter C., Lieker I. et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation // *J Crit Care.* – 2014. – Vol. 29, № 2. – P. 265–271. Doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.015.
 22. Klingele M., Stadler T., Fliser D. et al. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 294. Doi: 10.1186/s13054-017-1870-3.
 23. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis F. et al. First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of adjuvant cytosorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 13. – P. 2939. Doi: 10.3390/jcm10132939.
 24. Lazrak H. H., René É., Elftouh N. et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis // *BMC Nephrol.* – 2017. – Vol. 18, № 1. – P. 187. Doi: 10.1186/s12882-017-0596-4.
 25. Lee C. T., Chao A., Lai C. H. et al. Heparin dosing score protocol for anticoagulation during polymyxin B hemoperfusion // *J Formos Med Assoc.* – 2018. – Vol. 117, № 7. – P. 652–653. Doi: 10.1016/j.jfma.2018.03.001.
 26. Legrand M., Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy // *Semin Dial.* – 2021. – Vol. 34, № 6. – P. 416–422. Doi: 10.1111/sdi.12959.
 27. Levi M., Meijers J. C. DIC: which laboratory tests are most useful // *Blood Rev.* – 2011. – Vol. 25, № 1. – P. 33–37. Doi: 10.1016/j.blre.2010.09.002.
 28. Li X., Liu C., Mao Z. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis // *J Crit Care.* – 2021. – Vol. 63. – P. 187–195. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.09.007.
 29. Li Z., Wang G., Zhen G. et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis // *Turk J Gastroenterol.* – 2018. – Vol. 29, № 2. – P. 198–202. Doi: 10.5152/tjg.2018.17415.
 30. Lim W., Cook D. J., Crowther M. A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials // *J Am Soc Nephrol.* – 2004. – Vol. 15, № 12. – P. 3192–3206. Doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.
 31. Liu C., Mao Z., Kang H. et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials // *Crit Care.* – 2016. – Vol. 20, № 1. – P. 144. Doi: 10.1186/s13054-016-1299-0.
 32. Mahieu E., Claes K., Jacquemin M. et al. Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation // *Artif Organs.* – 2013. – Vol. 37, № 5. – P. 482–487. Doi: 10.1111/aor.12002.
 33. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency // *Med Klin (Munich).* – 2009. – Vol. 104, № 6. – P. 441–449. Doi: 10.1007/s00063-009-1093-8.
 34. Oudemans-van Straaten H. M., Kellum J. A., Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy—heparin or citrate? // *Crit Care.* – 2011. – Vol. 15, № 1. – P. 202. Doi: 10.1186/cc9358.
 35. Panicucci F., Sagripanti A., Conte B. et al. Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa in relation to age, sex and pathological condition // *Haemostasis.* – 1980. – Vol. 9, № 5. – P. 297–302. Doi: 10.1159/000214368. PMID: 7409613.
 36. Payen D. M., Guilhot J., Launey Y. et al. ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial // *Intensive Care Med.* – 2015. – Vol. 41, № 6. – P. 975–984. Doi: 10.1007/s00134-015-3751-z.
 37. Ricci Z., Romagnoli S. Technical complications of continuous renal replacement therapy // *Contrib Nephrol.* – 2018. – Vol. 194. – P. 99–108. Doi: 10.1159/000485607.
 38. Rugg C., Klose R., Hornung R. et al. Hemoadsorption with Cytosorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: a single-center retrospective 'genetic' matched analysis // *Biomedicines.* – 2020. – Vol. 28, № 12. – P. 539. Doi: 10.3390/biomedicines8120539.
 39. Santoshi R. K., Patel R., Patel N. S. et al. Comprehensive review of thrombocytopenia with a spotlight on intensive care patients // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, № 8. – e27718. Doi: 10.7759/cureus.27718.
 40. Hoppensteadt D., Walenga J. M., Fareed J. et al. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation // *Hematol Oncol Clin North Am.* – 2003. – Vol. 17, № 1. – P. 313–341. Doi: 10.1016/s0889-8588(02)00091-6.
 21. Khadzhyrov D., Schelter C., Lieker I. et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J Crit Care*, 2014, vol. 29, no. 2, pp. 265-271. Doi: 10.1016/j.jcrc.2013.10.015.
 22. Klingele M., Stadler T., Fliser D. et al. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction. *Crit Care*, 2017, vol. 21, no. 1, pp. 294. Doi: 10.1186/s13054-017-1870-3.
 23. Kogelmann K., Hübner T., Schwameis F. et al. First Evaluation of a New Dynamic Scoring System Intended to Support Prescription of adjuvant cytosorb hemoadsorption therapy in patients with septic shock. *J Clin Med*, 2021, vol. 10, no. 13, pp. 2939. Doi: 10.3390/jcm10132939.
 24. Lazrak H. H., René É., Elftouh N. et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*, 2017, vol. 18, no. 1, pp. 187. Doi: 10.1186/s12882-017-0596-4.
 25. Lee C. T., Chao A., Lai C. H. et al. Heparin dosing score protocol for anticoagulation during polymyxin B hemoperfusion. *J Formos Med Assoc*, 2018, vol. 117, no. 7, pp. 652-653. Doi: 10.1016/j.jfma.2018.03.001.
 26. Legrand M., Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*, 2021, vol. 34, no. 6, pp. 416-422. Doi: 10.1111/sdi.12959.
 27. Levi M., Meijers J.C. DIC: which laboratory tests are most useful. *Blood Rev*, 2011, vol. 25, no. 1, pp. 33-37. Doi: 10.1016/j.blre.2010.09.002.
 28. Li X., Liu C., Mao Z. et al. Effectiveness of polymyxin B-immobilized hemoperfusion against sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2021, vol. 63, pp. 187-195. Doi: 10.1016/j.jcrc.2020.09.007.
 29. Li Z., Wang G., Zhen G. et al. Effects of hemodialysis combined with hemoperfusion on severe acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*, 2018, vol. 29, no. 2, pp. 198-202. Doi: 10.5152/tjg.2018.17415.
 30. Lim W., Cook D. J., Crowther M. A. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol*, 2004, vol. 15, no. 12, pp. 3192-3206. Doi: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.
 31. Liu C., Mao Z., Kang H. et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*, 2016, vol. 20, no. 1, pp. 144. Doi: 10.1186/s13054-016-1299-0.
 32. Mahieu E., Claes K., Jacquemin M. et al. Anticoagulation with fondaparinux for hemodiafiltration in patients with heparin-induced thrombocytopenia: dose-finding study and safety evaluation. *Artif Organs*, 2013, vol. 37, no. 5, pp. 482-487. Doi: 10.1111/aor.12002.
 33. Maurin N. Heparin resistance and antithrombin deficiency. *Med Klin (Munich)*, 2009, vol. 104, no. 6, pp. 441-449. Doi: 10.1007/s00063-009-1093-8.
 34. Oudemans-van Straaten H. M., Kellum J. A., Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy—heparin or citrate? *Crit Care*, 2011, vol. 15, no. 1, pp. 202. Doi: 10.1186/cc9358.
 35. Panicucci F., Sagripanti A., Conte B. et al. Antithrombin III, heparin cofactor and antifactor Xa in relation to age, sex and pathological condition. *Haemostasis*, 1980, vol. 9, no. 5, pp. 297-302. Doi: 10.1159/000214368. PMID: 7409613.
 36. Payen D. M., Guilhot J., Launey Y. et al. ABDOMIX Group. Early use of polymyxin B hemoperfusion in patients with septic shock due to peritonitis: a multicenter randomized control trial. *Intensive Care Med*, 2015, vol. 41, no. 6, pp. 975-984. Doi: 10.1007/s00134-015-3751-z.
 37. Ricci Z., Romagnoli S. Technical complications of continuous renal replacement therapy. *contrib nephrol*, 2018, vol. 194, pp. 99-108. Doi: 10.1159/000485607.
 38. Rugg C., Klose R., Hornung R. et al. Hemoadsorption with Cytosorb in septic shock reduces catecholamine requirements and in-hospital mortality: a single-center retrospective 'genetic' matched analysis. *Biomedicines*, 2020, vol. 28, no. 12, pp. 539. Doi: 10.3390/biomedicines8120539.
 39. Santoshi R. K., Patel R., Patel N. S. et al. Comprehensive review of thrombocytopenia with a spotlight on intensive care patients. *Cureus*, 2022, vol. 14, no. 8, e27718. Doi: 10.7759/cureus.27718.
 40. Hoppensteadt D., Walenga J. M., Fareed J. et al. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2003, vol. 17, no. 1, pp. 313-341. Doi: 10.1016/s0889-8588(02)00091-6.

41. Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy // *Contrib Nephrol.* – 2001. – Vol. 132. – P. 283–303. Doi: 10.1159/000060097.
42. Schilder L., Nurmohamed S. A., Bosch F. H. et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial // *Crit Care.* – 2014. – Vol. 18, № 4. – P. 472. Doi: 10.1186/s13054-014-0472-6.
43. Schneider A. G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? // *Crit Care.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 281. Doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
44. Schultheiß C., Saugel B., Phillip V. et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study // *Crit Care.* – 2012. – Vol. 16, № 4. – R162. Doi: 10.1186/cc11485. PMID: 22913794; PMCID: PMC3580752.
45. Schwarzer P., Kuhn S.O., Stracke S. et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19, № 1. – P. 321. Doi: 10.1186/s13054-015-1027-1.
46. Slowinski T., Morgera S., Joannidis M. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study // *Crit Care.* – 2015. – Vol. 19. – P. 349. Doi:10.1186/s13054-015-1066-7.
47. Vincent J. L., Laterre P. F., Cohen J. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection // *Shock.* – 2005. – Vol. 23, № 5. – P. 400–405. Doi: 10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a.
48. White D., MacDonald S., Bull T. et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit // *J Thromb Thrombolysis.* – 2020. – Vol. 50, № 2. – P. 287–291. Doi: 10.1007/s11239-020-02145-0.
49. Young E., Podor T. J., Venner T. et al. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* – 1997. – Vol. 17, № 8. – P. 1568–1574. Doi: 10.1161/01.atv.17.8.1568.
50. Zhang W., Bai M., Yu Y. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis // *Crit Care.* – 2019. – Vol. 23, № 1. – P. 22. Doi: 10.1186/s13054-019-2317-9.
41. Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol.* 2001, vol. 132, pp. 283–303. Doi: 10.1159/000060097.
42. Schilder L., Nurmohamed S. A., Bosch F. H. et al. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Crit Care.* 2014, vol. 18, no. 4, pp. 472. Doi: 10.1186/s13054-014-0472-6.
43. Schneider A. G., Journois D., Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? *Crit Care.* 2017, vol. 21, no. 1, pp. 281. Doi: 10.1186/s13054-017-1880-1.
44. Schultheiß C., Saugel B., Phillip V. et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study. *Crit Care.* 2012, vol. 16, no. 4, R162. Doi: 10.1186/cc11485. PMID: 22913794; PMCID: PMC3580752.
45. Schwarzer P., Kuhn S. O., Stracke S. et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation. *Crit Care.* 2015, vol. 19, no. 1, pp. 321. Doi: 10.1186/s13054-015-1027-1.
46. Slowinski T., Morgera S., Joannidis M. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study. *Crit Care.* 2015, vol. 19, pp. 349. Doi:10.1186/s13054-015-1066-7.
47. Vincent J. L., Laterre P. F., Cohen J. et al. A pilot-controlled study of a polymyxin B-immobilized hemoperfusion cartridge in patients with severe sepsis secondary to intra-abdominal infection. *Shock.* 2005, vol. 23, no. 5, pp. 400–405. Doi: 10.1097/01.shk.0000159930.87737.8a.
48. White D., MacDonald S., Bull T. et al. Heparin resistance in COVID-19 patients in the intensive care unit. *J Thromb Thrombolysis.* 2020, vol. 50, no. 2, pp. 287–291. Doi: 10.1007/s11239-020-02145-0.
49. Young E., Podor T. J., Venner T. et al. Induction of the acute-phase reaction increases heparin-binding proteins in plasma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997, vol. 17, no. 8, pp. 1568–1574. Doi: 10.1161/01.atv.17.8.1568.
50. Zhang W., Bai M., Yu Y. et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2019, vol. 23, no. 1, pp. 22. Doi: 10.1186/s13054-019-2317-9.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница им. В. П. Демихова Департамента здравоохранения города Москвы», 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4

Мендибаев Макарий Сергеевич

врач анестезиолог-реаниматолог отделения реанимации и интенсивной терапии № 1
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru, SPIN: 7810-5957

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения города Москвы», 123182, Россия, Москва, ул. Пехотная, д. 3

Работинский Станислав Евгеньевич

заведующий отделением, врач анестезиолог-реаниматолог отделения выездной реанимационной гематологической бригады E-mail: Stas101-86@mail.ru, SPIN: 8893-5460

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

Demikhov City Clinical Hospital,
4, Shkuleva str., Moscow, 109263, Russia

Mendibaev Makariy S.

Intensivist of the Intensive Care Unit № 1
E-mail: makariy.mendibaev@yandex.ru, SPIN: 7810-5957

Municipal Clinical Hospital № 52,
3, Pekhohnaya str., Moscow, 123182, Russia

Rabotinskiy Stanislav E.

Head of the Department, Intensivist of the Department of the Mobile Resuscitation Hematology Team
E-mail: Stas101-86@mail.ru, SPIN: 8893-5460