

# Диалитравма: побочные эффекты постоянной заместительной почечной терапии

(Обзор литературы)

**С.В. Колесников, А.С. Борисов**

**ФГБУ НИИ патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина МЗ РФ, Новосибирск**

## Dialytrauma: side effects of continuous renal replacement therapy Review

**S.V. Kolesnikov, A.S. Borisov**

**Meshalkin State Research Institute of Circulation Pathology, Novosibirsk**

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, постоянная заместительная почечная терапия, побочные эффекты, диалитравма, исходьы

В настоящее время постоянная заместительная почечная терапия широко используется для лечения острого почечного повреждения. Диалитравма как результат негативных побочных эффектов заместительной почечной терапии может существенно нивелировать ее преимущества. В литературном обзоре изложены основные отрицательные эффекты постоянной заместительной почечной терапии, как со стороны мембранного массопереноса, так и со стороны экстракорпорального контура. Освещены основные вопросы профилактики и лечения разнообразных видов диалитравмы.

Currently, continuous renal replacement therapy is widely used method for the treatment of acute kidney injury. Dialytrauma caused by negative side effects of continuous renal replacement therapy can significantly counteract its advantages. The main side effects of continuous renal replacement therapy both from the membrane mass transfer and from the extracorporeal circuit are reviewed. The main approached for the prevention and treatment of various dialytrauma types are outlined.

**Key words:** acute kidney injury, continuous renal replacement therapy, side effects, dialytrauma, outcomes

### Введение

В настоящее время, острое почечное повреждение (ОПП, Acute Kidney Injury – АКІ) является частым и тяжелым осложнением у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). У 5% всех больных, находящихся в ОРИТ, развивается ОПП, сопровождающееся летальностью свыше 60% [62]. При сепсисе ОПП может регистрироваться более чем у 60% пациентов, являясь независимым предиктором госпитальной летальности [66]. В настоящее время основным методом лечения, улучшающим прогноз у больных с ОПП, является заместительная почечная терапия (ЗПТ). У пациентов с ОПП выбор врача осуществляется между постоянной (ПЗПТ) и интермиттирующей (ИЗПТ) модальностями [3]. ИЗПТ может выполняться в стандартном виде или в виде так называемого длительного низко-интенсивного гемодиализа (Sustained Low-

Efficiency Dialysis) – SLED. До настоящего времени в исследованиях, сравнивающих ПЗПТ и ИЗПТ, не доказано преимущество ни одной из данных модальностей в отношении исходов ОПП и летальности [50, 64]. Поэтому выбор метода ЗПТ определяется, главным образом, гемодинамическим статусом пациента и логистическими ограничениями. Вместе с тем, обобщенные результаты рандомизированных клинических исследований ATN и RENAL продемонстрировали, что постоянная методика предпочтительна у гемодинамически нестабильных пациентов, поскольку может уменьшить число больных с потребностью в хроническом гемодиализе на 50% после перенесенного ОПП [9, 51]. Широкое обсуждение получила также тема выбора оптимальной дозы ЗПТ [24]. Разносторонние и противоречивые подходы к выбору доз и модальностей ЗПТ у различных популяций больных с ОПП сохраняются до сих пор [53]. Дебатировавшееся ранее применение

---

*Адрес для переписки:* Колесников Сергей Васильевич. 630055, Россия, Новосибирская область, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, 15 (корп. 1)  
E-mail: igdrasil03@mail.ru

высоких доз ПЗПТ при ОПП, ассоциированном с сепсисом, получило негативный ответ в закончившемся проспективном многоцентровом исследовании IVOIRE (hIgh VOlume in Intensive Care). Доказательств, что высокообъемная гемофильтрация 70 мл/кг/ч способствует снижению 28-дневной летальности или улучшению гемодинамики и функции органов, в сравнении с гемофильтрацией со стандартными объемами 35 мл/кг/ч, не найдено [33]. Предметом исследований остается выбор наиболее эффективных мембран для ПЗПТ, обладающих либо высокой порозностью (Septex), либо высокими адсорбирующими свойствами в отношении медиаторов воспаления (Oxiris) [29]. Не менее перспективным представляется использование мембран со смешанным матриксом (MMM, mixed matrix membrane) при ОПП, ассоциированном с сепсисом и печеночной недостаточностью [62].

По существу, все цели ЗПТ по достижению адекватного замещения функции почек при ОПП направлены на выигрыш времени для естественного восстановления их функции. Тем не менее, исходы ОПП могут зависеть не только от «искусственной поддержки», но также и привнесенной заболеваемости, непосредственно связанной с ЗПТ. Это можно сравнить с ИВА у пациентов с острым дистресс-синдромом легких, когда вентиляция со «стандартными» параметрами может улучшить газообмен, но привести к неблагоприятному исходу [60]. Многоцентровое исследование RENAL (Randomised Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy) продемонстрировало значительные различия в частоте ассоциированных с ЗПТ осложнений между высокой и низкой дозами ЗПТ [9]. Тем не менее, конечное влияние осложнений ПЗПТ на исходы ОПП остается недостаточно определенным. Поэтому, важным шагом для улучшения клинических исходов у больных с ОПП является предотвращение осложнений, непосредственно связанных с ЗПТ. Впервые термин «Filtrationstrauma» был предложен австрийским исследователем W. Druml в середине 2000-х годов, однако более распространенным и общепринятым стало понятие «Dialytrauma» [44, 45]. Данный обзор посвящен комплексу негативных воздействий ПЗПТ и концепции «диалитравмы» – вредных побочных эффектов, ассоциированных с ПЗПТ и возможных стратегий их минимизации.

### **I. Побочные эффекты, связанные с мембранным массопереносом**

#### **Потеря ценных и жизненно-важных веществ**

Неселективный транспорт молекул через полупроницаемую мембрану ведет к элиминации не только токсинов и потенциально опасных субстанций, но также и ряда важных физиологических составляющих плазмы крови. Данный процесс затра-

гивает широкое поле веществ, которые пересекают мембрану и удаляются благодаря диализу и конвекции с разной скоростью в зависимости от операционных характеристик ЗПТ. Недавние исследования у пациентов с ОПП подчеркивают положительную корреляцию между дозой гемофильтрации и магнитудой подобных потерь, потенциально опасных при отсутствии их своевременной диагностики и лечения. Ключевым вопросом в предотвращении этих потерь является определение влияния параметров лечения и длительности ЗПТ. При ИЗПТ диалитравма лимитируется использованием концентратов с предустановленным содержанием отдельных компонентов (за исключением калия), кроме того, ограниченное время данной терапии уменьшает общую потерю ценных субстанций. Частота и продолжительность интермиттирующей ЗПТ определяется предполагаемым целевым балансом и интенсивностью лечения. Напротив, постоянная ЗПТ обуславливает необходимость выбора адекватной дозы и изменений в составе и количестве замещающего раствора на постоянной основе для поддержания необходимого баланса. При этом ПЗПТ более эффективно предотвращает возможные последствия ребаунд-эффекта, что лимитирует нарушения функции мозга у пациентов с риском энцефалопатии.

#### **Электролитные нарушения и потеря анионов**

Гипокалиемия регистрируется у 5-25% пациентов, получающих ПЗПТ [51]. Она возникает в результате недостаточного добавления калия в растворы массообмена во время процедуры. Потери калия можно своевременно избежать с помощью калий-содержащих замещающих/диализирующих растворов, поддерживая его в пределах нормальной концентрации (3,5-5,0 ммоль/л). В клинической практике после коррекции выраженного ацидоза часто возникает гипокалиемия, связанная с перемещением данного катиона из внеклеточного во внутриклеточный сектор. Важно подчеркнуть, что уровнем сывороточного калия ниже 3 ммоль/л следует избегать, поскольку быстрая коррекция от уровней ниже данного значения связана с повышенной летальностью [57]. Использование низкокальциевых растворов обязательно только при значительной гиперкалиемии. Эпизоды гипофосфатемии при ЗПТ встречаются от 10,9 до 65% [51]. Клинический эффект данного вида дизэлектролитемии остается недостаточно выясненным, несмотря на доказанное участие фосфатов во множестве витальных функций: тканевом и кислородном транспорте, ферментных процессах и переносе энергии. Некоторые проспективные исследования демонстрируют связь между гипофосфатемией и проблемой с отлучением больного от ИВА [6]. Растворы, содержащие физиологические концентрации фосфатов являются коммерчески доступными. Их применение по-

зволяет избежать возможных ошибок при использовании растворов, приготовленных в кустарных условиях, а также уменьшить риск контаминации. При необходимости потери фосфатов могут быть адекватно возмещены с помощью энтеральных добавок. Гиперфосфатемия реже встречается при ЗПТ и при обнаружении требует увеличения интенсивности лечения или использования бесфосфатных замещающих растворов. В недавнем исследовании показано, что изолированное применение фосфат-содержащих растворов может вести к ятрогенной гиперфосфатемии и ассоциируется с гипокальциемией и метаболическим ацидозом [18]. Также продемонстрировано, что отношение числа дней с гипофосфатемией ( $<0,81$  ммоль/л) к общей продолжительности ЗПТ выше 58% является независимым фактором, ассоциированным с 28-дневной летальностью у больных с ОПП [68]. Гипомагниемия является редким ( $<3\%$ ) и легко корригируемым электролитным нарушением, поскольку значительное количество коммерчески доступных замещающих растворов содержат физиологические концентрации магния [9]. Для профилактики гипомагниемии возможно ежедневное болюсное назначение 2-4 граммов сернокислой магнезии внутривенно. Гипокальциемия является наиболее частым (до 77%) электролитным расстройством у пациентов в ОРИТ. В клинической практике частыми причинами гипокальциемии являются панкреонекроз, гипоальбуминемия, декомпенсированный алкалоз, гиперфосфатемия и кровотечение. Отдельные исследования свидетельствуют, что гипокальциемия, не являясь предиктором летальности, ассоциирована с тяжестью органных дисфункций [19]. Большинство коммерческих растворов для ПЗПТ содержат достаточную концентрацию кальция (1,5 ммоль/л) для профилактики и коррекции гипокальциемии. Тщательный контроль и своевременное устранение электролитных нарушений могут способствовать улучшению исходов у больных с ОПП. Постоянные методы ЗПТ являются предпочтительными при выраженных электролитных нарушениях, поскольку они обеспечивают большее время для их коррекции и поддержания стабильных показателей ионного гомеостаза – изоионемии [2].

### Нарушения кислотно-основного состояния

Все методики ЗПТ способны эффективно ограничивать ацидоз у пациентов с ОПП не только благодаря добавлению буфера, но также и прямому удалению избытка кислот. Наиболее важными буферными субстанциями при ПЗПТ являются бикарбонат и лактат. Высокие концентрации оснований в большинстве замещающих растворов и/или увеличенная интенсивность ПЗПТ могут провоцировать такое осложнение, как метаболический алкалоз. Лактатный буфер имеет дополнительное

неудобство, поскольку высокие замещающие дозы и/или исходная печеночная дисфункция могут провоцировать гиперлактатемию. Последняя не вредна в отсутствие метаболического ацидоза, но чаще требует перехода на бикарбонатный буфер, поскольку у 13% пациентов с гиперлактатемией ацидоз при ПЗПТ не корригируется [5]. Исследование печеночного клиренса лактата показало, что гиперлактатемия вследствие использования лактат-содержащих растворов может демаскировать печеночную дисфункцию. У пациентов с синдромом полиорганной недостаточности (СПОН) использование лактатного буфера в сравнении с бикарбонатным может способствовать увеличению резистентности к глюкозе. Поэтому лактатный буфер, потенциально обладающий отрицательным метаболическим эффектом, не следует использовать у нестабильных пациентов, при ацидозе и/или при применении высоких доз ПЗПТ [48]. Таким образом, при ПЗПТ необходимо обеспечить баланс между поступлением буфера для компенсации ацидоза и удалением его избытка для предотвращения метаболического алкалоза. В настоящее время, лишенная недостатков идеальная замещающая среда для ПЗПТ не идентифицирована. Поэтому гибкое использование комбинаций растворов, в частности, фосфат-содержащих и кальций-содержащих, сочетание замещающих сред с лактатным и бикарбонатным буфером может быть оправданным и рациональным в практической деятельности. При этом достигается возможность профилактики и минимизации диалитравмы, связанной с нарушениями кислотно-основного состояния.

### Потеря углеводов

Потеря углеводов во время ПЗПТ является мало документированным но, несомненно, актуальным вопросом. Ранее показано, что баланс глюкозы у пациентов с политравмой при постоянной гемодиализации как с растворами, содержащими декстрозу, так и без нее был отрицательным [22]. При этом увеличение потребления глюкозы организмом было обнаружено в обеих группах. Недостаточно выясненным остается количественный характер массопереноса глюкозы через разные типы мембран [23, 58]. Ранее показано, что добавление глюкозы в замещающий раствор может вызывать ее утилизацию организмом более 300 г/день у пациентов при артериовенозной гемофильтрации [46]. Тем не менее, при вено-венозной модальности и увеличении дозы ЗПТ результаты оказались противоречивыми. Таким образом, использование бездекстрозных растворов при ПЗПТ ведет к предсказуемой потере глюкозы и риску гипогликемии с неблагоприятными последствиями. Применение содержащих глюкозу растворов ведет к положительному балансу глюкозы, делая ее потери в эффлюэнт меньше расчетных. Избыточное добавление глюкозы в диа-

лизирующий раствор опасно развитием гипергликемии у пациента, линейно зависящей от времени ЗПГТ и концентрации декстрозы [12]. Кроме того, высокие уровни глюкозы в плазме и жидкостях массопереноса были описаны при использовании лактатных замещающих растворов [11]. До сегодняшнего дня остается невыясненным, должны ли потери глюкозы при ПЗПГТ быть полностью компенсированы, однако имеющиеся данные свидетельствуют о том, что поддержание гликемии в пределах нормы является оптимальным [32].

### **Потеря аминокислот и нутритивная поддержка**

ПЗПГТ вызывает существенную потерю азотистых соединений, при недостаточном восполнении которых развивается дефицит аминокислот. Аминокислоты имеют различную скорость элиминации при SLED или постоянной ЗПГТ. Данные потери, как и потери белка при гиперкатаболизме, характерном для ОПП, должны быть компенсированы увеличением поступления аминокислот примерно на 0,2-0,8 г/кг/день [10,37]. Для обеспечения адекватного энергобаланса у пациентов с ОПП при ПЗПГТ рекомендуется обеспечение калориями от 25 до 35 ккал/кг (60-70% углеводов и липидов 30-40%), а также 1,5-1,8 г/кг белка и более [66]. При расчете суточной потребности в калориях следует принимать во внимание энергетический вклад цитрата, поскольку 1 ммоль экзогенного цитрата является биоэнергетическим эквивалентом 0,59 кКал, обеспечивая дополнительно до 500 ккал/сутки при ПЗПГТ [8]. Поскольку нутритивная поддержка при ПЗПГТ не ограничена объемом, адекватное количество белка может обеспечивать компенсацию данных потерь. В отсутствие противопоказаний энтеральный способ питания является предпочтительным у больных с ОПП, снижая вероятность осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта [20,21]. С этой целью добавление глутамина (в виде дипептида) в дозе 0,3-0,6 г/кг/день при ПЗПГТ было рекомендовано Европейским Обществом Парентерального и Энтерального Питания [16]. Нутритивные потребности у пациентов с ОПП значительно различаются и зависят от его патогенеза, уровня катаболизма, сопутствующих острых и хронических заболеваний и модальности ПЗПГТ. Поэтому необходимо на регулярной основе пересматривать и индивидуализировать состав и количество питания, интегрируя его с ПЗПГТ.

### **Потеря водорастворимых витаминов и микроэлементов**

Пациенты с ОПП представляют собой группу риска истощения микроэлементов [61]. Причины этого многофакторны, включая различия в связывании с лигандами белков, перераспределение между

плазмой и тканями, острые потери биологических жидкостей, разведение, различия в концентрации микроэлементов в диализной/замещающей жидкости, катаболизм и удаление из плазмы благодаря ПЗПГТ [10]. Объемы потерь водорастворимых витаминов и микроэлементов и потребность в них при ПЗПГТ остаются предметом исследований. Концентрация в цельной крови данных субстанций не связана напрямую с их удалением при ПЗПГТ. Кроме того, клиническое значение таких потерь остается неясным. Тем не менее, установлено, что водорастворимые витамины существенно элиминируются при ПЗПГТ (в среднем 68 мг витамина С и 290 мкг фолиевой кислоты в день). Поэтому рекомендуется суточное добавление водорастворимых витаминов при ПЗПГТ: 2 мг витамина В<sub>1</sub>, 2 мг витамина В<sub>2</sub>, 20 мг витамина В<sub>3</sub>, 10 мг витамина В<sub>5</sub>, 200 мг биотина, 1 мг фолиевой кислоты и 4 мг витамина В<sub>12</sub> [16]. Потребление аскорбиновой кислоты у пациентов с ОПП не должно превышать 250 мкг/день из-за потенциальной нефротоксичности вследствие вторичного оксалоза [10]. Потери тиамин при ПЗПГТ могут превышать в 1,5 раза стандартную дневную потребность в данном витамине, обеспечиваемую обычным парентеральным питанием. Прием жирорастворимых витаминов Е и К также необходим (соответственно 10 МЕ/сутки и 4 мг/неделю), тогда как доза витамина А должна быть пересмотрена в сторону уменьшения вследствие нарушения деградации ретинола при ОПП [10]. Парентеральное питание стандартными дозами микроэлементов необходимо для компенсации их элиминации при ПЗПГТ [17]. Вместе с тем, оптимальные дозы микроэлементных препаратов у больных на ПЗПГТ в настоящее время не установлены. Наиболее приемлемым вариантом для компенсации потерь микроэлементов является обеспечение их двойной суточной дозы с использованием внутривенных растворов данных элементов, даже при полном энтеральном питании пациентов. Среди всех микроэлементов и витаминов наибольший риск потерь при ПЗПГТ приходится на селен и тиамин. Поэтому при ПЗПГТ рекомендуется обеспечивать дополнительное ежедневное назначение 100 мкг селена (минимум 60 мкг) и 100 мг тиамин внутривенно [40]. Восполнение витаминов и микроэлементов во время ПЗПГТ не доказало преимуществ во влиянии на выживаемость. Тем не менее, в некоторых работах продемонстрировано, что прием высоких доз селена ассоциировался со снижением тяжести больных с ОПП и трендом к улучшению выживаемости [7]. Требуются дальнейшие исследования, касающиеся влияния микронутриентного статуса у пациентов с ОПП на исходы лечения при ПЗПГТ.

### **Влияние на липидный обмен**

ОПП ассоциируется с увеличением содержания триглицеридов в липопротеидах низкой плотности, нарушением липолиза и снижением актив-

ности печеночной липазы. Подобное сочетание, нарушающее метаболизм жиров, может приводить к снижению их клиренса до 50%, в особенности триглицеридов. Это ведет к увеличению риска гипергликемии, особенно при парентеральном питании пациентов [66]. Благодаря снижению утилизации, триглицериды способны к аккумуляции у больных с ОПП. Также это объясняется слишком высокой молекулярной массой и низкой водорастворимостью данных субстанций, препятствующих их элиминации во время ПЗПТ [63]. Поэтому необходим тщательный мониторинг триглицеридов у больных с ОПП на ПЗПТ, особенно получающих парентеральное питание. Липиды могут быть причиной раннего тромбоза гемофильтра при применении гепарина в качестве антикоагулянта. Данная проблема менее характерна для цитратной антикоагуляции [36]. Вместе с тем, при длительном применении цитрата возможно развитие жирового гепатоза [8].

### Потеря ксенобиотиков

Несмотря на обширные знания о воздействии отдельных лекарств (в частности антибиотиков) на исходы у критических пациентов, их элиминация при ПЗПТ остается малоисследованной. Многие научные работы описывают существенную потерю различных препаратов при ПЗПТ [29]. Тем не менее, эти результаты сложно обобщить вследствие вариаций параметров ПЗПТ, гетерогенности популяций пациентов и взаимодействия между лекарствами и используемой мембраной [44]. В целом, клиренс препаратов, находящихся в плазме в экстракорпоральном контуре можно представить как пассивный почечный клиренс. Профиль антибиотиков в плазме при элиминации во время ПЗПТ зависит от низкого связывания с белками, малого объема распределения и преобладания клиренса, аналогичного почечному. Поэтому для предупреждения негативного эффекта подобных потерь следует помнить, что лекарственные препараты могут в значительной степени удаляться при ПЗПТ и снизить риск использования недостаточных доз. Риск передозировки лекарственными препаратами, предполагаемый у пациентов с ОПП, может привести к угрозе недодозирования данных медикаментов при применении рекомендованных доз во время ПЗПТ. Руководства для подбора оптимальных доз лекарственных средств при ПЗПТ в настоящее время доступны [24, 40]. На основании литературных данных основные принципы коррекции доз медикаментов при ПЗПТ обобщены ниже [45]. У больных с ОПП следует применять препараты, не обладающие нефротоксичностью и почечным клиренсом. Нагрузочная доза не требует адаптации к экстракорпоральному клиренсу и необходима для уменьшения различий в объеме распределения препарата.

Для подбора поддерживающей дозы необходимо ориентироваться на остаточную функцию почек, согласно инструкции к препарату. Увеличение поддерживающей дозы показано у пациентов с ОПП, получающих ПЗПТ, когда экстракорпоральный клиренс клинически значим ( $\geq 25\%$ ). При использовании нетоксичных препаратов, преимущественно антибиотиков, 30% увеличение дозы является наиболее приемлемым. Для антибиотиков необходимо поддерживать время, достаточное для обеспечения минимальной ингибирующей концентрации [25, 26]. Выбор дозы или изменение интервала введения зависят от фармакодинамики препарата. Период полувыведения бенздиазепинов и опиоидов и их активных метаболитов увеличивается при ОПП и ПЗПТ, что требует тщательного мониторинга для предотвращения их передозировки. Концентрацию некоторых препаратов (варфарин) можно отслеживать по их активности (МНО). Следует принимать во внимание, что повышенная доза лекарства означает высокую потребность для компенсации его потерь при ПЗПТ.

## II. Побочные эффекты, связанные с экстракорпоральным контуром

### Осложнения, связанные с сосудистым доступом

Соответствующий сосудистый доступ является важнейшим фактором, определяющим продолжительность жизни контура при ПЗПТ. Среди наиболее частых осложнений, связанных с сосудистым доступом, регистрируются тромбоз катетера, пункция артерии, пневмоторакс, катетер-ассоциированный сепсис. Для сведения осложнений к минимуму необходимо четко придерживаться протокола по уходу за катетером, в частности, строгой антисептической обработки и применения ультразвукографии для безопасной пункции вены [52]. Наиболее подходящее место для катетеризации остается спорной темой. Поскольку наиболее часто осложнения возникают при длительном использовании яремной или подключичной вены (например, стеноз, тромбофлебит), с частой необходимостью повторной катетеризации, использование бедренной вены является предпочтительным. Некоторые исследователи считают, что катетеризация бедренной вены справа имеет преимущества для продолжительности эффективной работы диализного катетера вследствие ряда гемодинамических особенностей [14]. Другие научные работы обосновывают превосходство правой внутренней яремной вены в качестве сосудистого доступа [47]. Окончательный выбор места сосудистого доступа зависит от наличия свободной области, квалификации врача и отсутствия локальных противопоказаний к катетеризации.

## Потери тепла и энергии

ПЗПТ вызывает более значительные тепловые потери, чем интермиттирующий гемодиализ. Более высокая доза ЗПТ тесно ассоциирована с высокой частотой гипотермии [4]. Продолжительность времени, в течение которого кровь циркулирует вне тела и контакт с холодными диализными или замещающими растворами объясняют, почему при ПЗПТ наблюдается более значительное охлаждение организма. Хотя гипотермия полезна в ряде клинических ситуаций (септический шок), продолжительное охлаждение может привести к необоснованным и потенциально негативным эффектам, включая потерю энергии, увеличение потребности в кислороде из-за дрожи, вазоконстрикции, нарушения функции лейкоцитов и расстройств коагуляции [55]. Поэтому мониторинг температуры тела при ПЗПТ строго необходим. Следует принимать во внимание, что ПЗПТ вызывает потери тепла до 1000 ккал/день, которые необходимо учитывать при подсчете суточного энергобаланса [54]. В идеале потребность в энергии может быть рассчитана с помощью непрямой калориметрии для более корректной оценки соответствия доставленной энергии потребностям пациента [42]. Тем не менее, проведение непрямой калориметрии остается трудновыполнимым во время ПЗПТ вследствие вызываемых методикой отклонений в уровне бикарбоната и углекислоты. [27]. При комнатной температуре ПЗПТ способствует увеличению продукции CO<sub>2</sub>. Данная продукция возрастает при активном согревании замещающей жидкости или самой крови. Иными словами, концентрация углекислоты в крови в данных условиях не отражает ее образование в организме вследствие ее диссимиляции из введенного при ПЗПТ экзогенного бикарбоната [29]. Для преодоления этого противоречия, непрямая калориметрия должна выполняться только при остановке ПЗПТ. Из этого следует, что при ПЗПТ с бикарбонатным буфером необходимо оптимизировать интенсивность ИВЛ для предотвращения гиперкапнии под контролем газового и кислотно-основного состояния крови. При упорной гипертермии, толерантной к антипиретикам в высоких дозах, с помощью ПЗПТ возможно принудительно поддерживать температуру тела ( $\leq 37^{\circ}\text{C}$ ), препятствующую выраженному катаболизму. Кроме того, при остановке кровообращения, экстренное снижение температуры с помощью ПЗПТ может быть необходимым фактором успешной реанимации.

## Тромбоз и кровотечение

Повышенное тромбообразование в контуре может вести к потере крови и, соответственно, к потребности в гемотрансфузии. Терапия антикоагулянтами используется для преодоления этой проблемы при

ПЗПТ, но ее неотъемлемой ценой является повышенный риск кровотечений. Антикоагуляция на основе нефракционированного гепарина в настоящее время применяется при ПЗПТ наиболее часто. Тем не менее, риск кровотечения вследствие образования аутоантител с формированием гепарин-индуцированной тромбоцитопении привел к поиску других стратегий антикоагуляции. Основными способами увеличения продолжительности работы экстракорпорального контура являются его тщательная деаэрация, адекватный сосудистый доступ, скорость кровотока  $\geq 200$  мл/мин и предилуционный тип замещения. Тем не менее, многие авторы выступают за более гибкий подход к обеспечению большей продолжительности жизни контура, основанный на уменьшении фильтруемой фракции ( $<15\%$ ) путем увеличения диффузионного компонента как части дозы, назначения простаноидов и региональной антикоагуляции с цитратом [38, 66]. Цитратная антикоагуляция, используемая все шире при ПЗПТ, продемонстрировала способность к увеличению продолжительности жизни контура с улучшением прогноза для пациентов с противопоказаниями к антикоагуляции гепарином [49]. Однако это очевидное преимущество компенсируется сложностью в проведении данной методики, требующей строгого и регулярного контроля электролитов, кислотно-основного состояния и использования стандартизованных протоколов. Оптимальным является адаптивный подход для обеспечения работоспособности контура, поскольку он сглаживает флуктуации рисков тромбообразования и кровотечения. Если наличие кровотечения является определяющим для выбора вида антикоагуляции, ПЗПТ без антикоагулянтов является возможным и безопасным. В ряде исследований показано, что время жизни контура статистически значимо не отличались при антикоагуляции гепарином и без антикоагулянтов [63]. Вместе с тем, большая часть публикаций свидетельствует, что продолжительность функционирования контура ПЗПТ при региональной цитратной антикоагуляции выше, чем при аналогичной с гепарином [34]. Однако у ряда тяжелых пациентов возникает угроза кумуляции цитрата с риском гемодинамических и метаболических осложнений [1]. Одним из суррогатных маркеров безопасной региональной цитратной антикоагуляции при ПЗПТ считается кальциевый индекс (отношение общего кальция к ионизированному), со значениями не более 2,6 [30]. Подробное изложение осложнений, связанных с цитратной антикоагуляцией, требует отдельного рассмотрения и выходит за рамки данной статьи.

## Осложнения, связанные с водной перегрузкой

Водная перегрузка как важный триггер начала ПЗПТ может парадоксальным образом становиться осложнением у некоторых пациентов. Персоналом,

проводящим ПЗПТ, существенное внимание уделяется суточному балансу жидкости, тогда как совокупным балансом жидкости за период нескольких дней часто пренебрегают. Недавние исследования показали, что негативный баланс жидкости, достигнутый в первые 3 суток ПЗПТ, в действительности может оказаться положительным, и если пациент остается госпитализированным на неделю или дольше – уровень смертности может возрастать вследствие гипергидратации [13]. Другим важным вопросом является интеграция баланса жидкости, полученного при ПЗПТ в общий баланс пациента on-line для предотвращения его ошибочной или запоздалой интерпретации врачами, проводящими инфузионную терапию. Наконец, состав замещающей жидкости может также оказывать воздействие на водный баланс. Например, при использовании гипертонических растворов, возможна перегрузка жидкостью, вызванная натрием [27]. Проблема поддержания оптимального баланса жидкости у пациентов с ОПП и сопутствующей патологией, разнообразными межсекторальными изменениями гидратации в период проведения ПЗПТ, остается актуальной и трудноразрешимой. Ни один известный гемодинамический показатель, включая центральное венозное давление, давление заклинивания легочной артерии и артериальное давление, не является полностью зависящим от уровня водной перегрузки. На практике врачу часто приходится ориентироваться на суррогатные показатели гипергидратации, например респираторный индекс и конечно-диастолический объем левого желудочка. В настоящее время продолжается поиск методов наиболее объективного контроля гипергидратации, включая биоимпеданс [41]. Имеются обнадеживающие результаты его использования у пациентов с терминальной ХПН, получающих ИЗПТ, однако требуются дальнейшие исследования для подтверждения их пригодности при ОПП и ПЗПТ [31].

### Заключение

В настоящее время известно, что ПЗПТ, занимая центральное место в лечении пациентов с ОПП, оказывает плеiotропное действие на различные системы организма. Многообразие данного воздействия может проявляться как в позитивных, так и негативных аспектах. Выполняющий ПЗПТ клиницист сталкивается с присущими данному методу техническими сложностями, а также с необходимостью коррекции состава и объема замещающих/диализных растворов. Существует широкий круг осложнений, связанных с ПЗПТ, различающихся не только интенсивностью и степенью потенциальной опасности, но и временем развития в течение курса терапии. Понимание данной проблемы затрудняет то, что до настоящего времени нет исследований, подтверждающих взаимосвязь между осложнениями ПЗПТ и измене-

нием летальности при ОПП. Решением проблемы диалитравмы может являться сочетание ее первичной профилактики и ранней диагностики, что может предотвратить и лимитировать данные осложнения. Использование оптимальных для каждого пациента комбинаций замещающих/диализных растворов, индивидуализация ПЗПТ и тщательный мониторинг вносимых данным методом гомеостатических изменений являются факторами, способными улучшить результаты лечения ОПП. Учитывая рекомендации KDIGO (2012) и результаты недавних клинических исследований [33], оптимальной дозой ПЗПТ для взрослых пациентов с ОПП, с одной стороны – достаточной для метаболического контроля, с другой – снижающей риск диалитравмы и перерасхода используемых растворов, является 25-35 мл/кг/ч. Вместе с тем, требуются дальнейшие исследования для уточнения влияния диалитравмы на исходы ОПП.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Литература

1. Караськов А.М., Сокольников Т.А., Борисов А.С. Оценка эффективности цитратной антикоагуляции при проведении преродной заместительной почечной терапии у кардиохирургических больных // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. №1. С. 29–32.
2. Колесников С.В., Борисов А.С. Острое почечное повреждение: новые аспекты известной проблемы // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2013. №4. С.69–73.
3. Тамиллина Н.А., Подкорытова О.А. Острая почечная недостаточность // Нефрология и диализ. 2009. Т.11. №1. С. 4–20.
4. Adler C., Reuter H., Seck C. et al. Fluid therapy and acute kidney injury in cardiogenic shock after cardiac arrest // Resuscitation. 2013. V. 84. N. 2. P. 194–199.
5. Agarwal B., Kovari F., Saba R., et al. Do bicarbonate-based solutions for continuous renal replacement therapy offer better control of metabolic acidosis than lactate-containing fluids? // Nephron Clin. Pract. 2011. V. 118. P. 392–398.
6. Alsumrain M., Jawad S., Imran N., et al. Association of hypophosphatemia with failure-to-wean from mechanical ventilation // Ann. Clin. Lab. Sci. 2010. V. 40. P. 144–148.
7. Angstwurm M., Engelmann L., Zimmermann T. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock // Crit. Care Med. 2007. V. 35. N. 1. P. 118–126.
8. Balik M., Zakharchenko M., Matejovic M. Regional Citrate Anticoagulation for Renal Replacement Therapy // Annual Update of Int. Care Neph. 2013. P. 741–754.
9. Bellomo R., Cass A., Cole L., et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients RENAL Replacement Therapy Study // N. Engl. J. Med. 2009. V. 361. P. 1627–1638.
10. Berger M., Shenkin A., Revelly J., et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balances during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients // Am. J. Clin. Nutr. 2004. V. 80. P. 410–416.
11. Bollmann M., Revelly J., Tappy L., et al. Effect of bicarbonate and lactate buffer on glucose and lactate metabolism during

hemodiafiltration in patients with multiple organ failure // *Intensive Care Med.* 2004. V. 30. P. 1103–1110.

12. *Bonnardeaux A., Pichette V., Ouimet D., et al.* Solute clearances with high dialysate flow rates and glucose absorption from the dialysate in continuous arteriovenous hemodialysis // *Am. J. Kidney Dis.* 1992. V. 19. P. 31–38.

13. *Bouchard J., Soroko S., Chertow G., et al.* Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group: Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury // *Kidney Int.* 2009. V. 76. P. 422–427.

14. *Canaud B., Desmeules S., Klouche K., et al.* Vascular access for dialysis in the intensive care unit // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004. V. 18. P. 159–174.

15. *Cano N., Fiaccadori E., Tesink P., et al.* ESPEN guidelines on enteral nutrition in adult renal failure // *Clin. Nutr.* 2006. V. 25. P. 295–310.

16. *Cano N., Aparicio M., Brunori G., et al.* ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Adult renal failure // *Clin. Nutr.* 2009. V. 28. P. 401–414.

17. *Chiolero R., Berger M.* Nutritional support during renal replacement therapy // *Contrib. Nephrol.* 2007. V. 156. P. 267–274.

18. *Chua H.R., Baldwin I., Ho L., et al.* Biochemical Effects of Phosphate-Containing Replacement Fluid for Continuous Venovenous Hemofiltration // *Blood. Purif.* 2012. V. 34. P. 306–312.

19. *Dias C., Leite H., Nogueira P. et al.* Ionized hypocalcemia is an early event and is associated with organ dysfunction in children admitted to the intensive care unit // *J. Crit. Care.* 2013. V. 5. P. 810–815.

20. *Fiaccadori E., Cremaschi E., Regolisti G., et al.* Nutritional assessment and delivery in renal replacement therapy patients // *Semin. Dial.* 2011. V. 24. N. 2. P. 169–175.

21. *Fiaccadori E., Maggiore U., Cabassi A., et al.* Nutritional evaluation and management of AKI patients // *J. Ren. Nutr.* 2013. V. 23. N. 3.P. 255–258.

22. *Frankenfield D., Reynolds H., Badellino M., et al.* Glucose dynamics during continuous hemodiafiltration and total parenteral nutrition // *Intensive Care Med.* 1995. V. 21. P. 1016–1022.

23. *Godfrey A.* Impact of glucose levels on advanced glycation end products in hemodialysis // *Hemodial. Int.* 2007. V. 11. P. 278–285.

24. *Honore P., Jacobs R., Boer W. et al.* New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury // *Blood Purif.* 2012. V. 33. N. 1-3. P. 44–51.

25. *Honore P., Jacobs R., Spapen H.* Antibiotic adsorption on CRRT membranes: impact on antibiotic dosing // *Annual Update of Int. Care Neph.* 2013. P. 123–131.

26. *Honore P., Jacobs R., Spapen H.* Use of antifungal drugs during continuous hemofiltration therapies // *Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine.* 2012. P. 337–347.

27. *Honore P., Jacobs R., Joannes-Boyau O., et al.* Hemodialysis in chronic kidney disease – balancing fluid and salt on the inflammation tightrope // *Int. J. Artif. Organs.* 2012. V. 35. N. 6. P. 409–412.

28. *Honore P., Jacobs R., Joannes-Boyau O. et al.* Newly designed CRRT membranes for sepsis and SIRS: a pragmatic approach for bedside intensivists summarizing the more recent advances. A systematic structured review // *ASAIO J.* 2013. V. 59. P. 99–106.

29. *Honore P., De Waele E., Jacobs R., et al.* Nutritional and Metabolic Alterations during Continuous Renal Replacement Therapy // *Blood Purif.* 2013. V. 35. N. 4. P. 279–284.

30. *Hoste E., Dbondt A.* Clinical review: Use of renal replacement therapies in special groups of ICU patients // *Crit Care.* 2012. V. 16. V. 1. P. 201.

31. *Hur E., Usta M., Toz H., et al.* Effect of fluid management guided by bioimpedance spectroscopy on cardiovascular parameters in hemodialysis patients: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2013. V. 61. N. 6. P. 957–965.

32. *Javid P., Halwick D., Betit P., et al.* The first use of live continuous glucose monitoring in patients on extracorporeal life support // *Diabetes Technol. Ther.* 2005. V. 7. P. 431–439.

33. *Joannes-Boyau O., Honore P., 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 // *Intensive Care Med.* 2013. V. 39. N. 9. P. 1535–1546.

34. *Kalb R., Kram R., Morgera S., et al.* Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk // *Ther. Apher. Dial.* 2013. V. 17. N. 2. P. 202–212.

35. *Kazory A., Clapp W., Ejaz A., et al.* Shortened hemofilter survival time due to lipid infusion in continuous renal replacement therapy // *Nephron Clin. Pract.* 2008. V. 108. P. 5–9.

36. *Klein C., Moser-Veillon P., Schweitzer A.* Magnesium, calcium, zinc, and nitrogen loss in trauma patients during continuous renal replacement therapy // *JPEN J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2002. V. 26. N. 2. P. 77–92.

37. *Kim I., Fealy N., Baldwin I., et al.* Insertion side, body position and circuit life during continuous renal replacement therapy with femoral vein access // *Blood Purif.* 2011. V. 31. N. 1-3. P. 42–46.

38. *Lafargue M., Joannes-Boyau O., Honore P., et al.* Acquired deficit of antithrombin and role of supplementation in septic patients during continuous veno-venous hemofiltration // *ASAIO J.* 2008. V. 54. P. 124–128.

39. *Lopez Martinez J., Sanchez-Izquierdo Riera J., Jimenez Jimenez F.* Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus of the Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units and the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SEMICYUC-SENPE): acute renal failure // *Med. Intensiva.* 2011. V. 35. S. 22–27.

40. *Li A., Gomersall C., Choi G., et al.* A systematic review of antibiotic dosing regimens for septic patients receiving continuous renal replacement therapy: do current studies supply sufficient data? // *J. Antimicrob. Chemother.* 2009. V. 64. P. 929–937.

41. *Liu L., Zhu F., G Raimann J., et al.* Determination of fluid status in haemodialysis patients with whole body and calf bioimpedance techniques // *Nephrology.* 2012. V. 17. N. 2. P. 131–40.

42. *Manns M., Maurer E., Steinbecht B., et al.* Thermal energy balance during in vitro continuous hemofiltration // *ASAIO J.* 1998. V. 44. P. 601–605.

43. *Maynar J.* Extracorporeal clearance and extracorporeal clearance fraction: pharmacokinetic bases and drug dosing in continuous extracorporeal treatments // *Nefrologia.* 2007. V. 27. S. 247–256.

44. *Maynar-Moliner J., Sanchez-Izquierdo-Riera J., Herrera-Gutierrez M.* Renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 1960–1961.

45. *Maynar-Moliner J., Honore P., Sanchez-Izquierdo Riera J., et al.* Handling continuous renal replacement therapy-related adverse effects in intensive care unit patients: the dialytrauma concept // *Blood Purif.* 2012. V. 34. N. 2. P. 1777–1785.

46. Monaghan R., Watters J., Clancey S., et al. Uptake of glucose during continuous arteriovenous hemofiltration // *Crit. Care Med.* 1993. V. 21. P. 1159–1163.
47. Morgan D., Ho K., Murray C., et al. A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 2012. V. 60. P. 272–279.
48. Oudemans-van Straaten H. Primum non nocere, safety of continuous renal replacement therapy // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2007. V. 13. P. 635–637.
49. Oudemans-van Straaten H., Kellum J., Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy—heparin or citrate? // *Crit. Care.* 2011. V. 15. N. 1. P. 202.
50. Palevsky P. Renal replacement therapy in acute kidney injury // *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2013. V. 20. N. 1. P. 76–84.
51. Palevsky P., Zhang J., O'Connor T., et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury // *N. Engl. J. Med.* 2008. V. 359. P. 7–20.
52. Pronovost P., Needham D., Berenholtz S., et al. An intervention to decrease catheter related bloodstream infections in the ICU // *Engl. J. Med.* 2006. V. 355. P. 2725–2738.
53. Prowle JR, Schneider A, Bellomo R., et al. Clinical review: Optimal dose of continuous renal replacement therapy in acute kidney injury // *Crit Care.* 2011. V. 15. N. 2. R 207.
54. Robert R., Mebaud J., Timricht N., et al. Benefits of early cooling phase in continuous renal replacement therapy for ICU patients // *Ann. Intensive Care.* 2012. V. 2. P. 40.
55. Rokyta R., Matejovic M., Krouzecky A., et al. Effects of continuous venovenous haemofiltration-induced cooling on global haemodynamics, splanchnic oxygen and energy balance in critically ill patients // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. V. 19. P. 623–630.
56. Rimes-Stigare C., Awad A., Mertensson J. et al. Long-term outcome after acute renal replacement therapy: a narrative review // *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2012. V. 56. N. 2. P. 138–146.
57. Santoro A., Mancini E., London G., et al. Patients with complex arrhythmias during and after haemodialysis suffer from different regimens of potassium removal // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008. V. 23. N. 4. P. 1415–1421.
58. Schnedlitz D., Zierler E., Martinelli E., et al. Clearance, distribution volume, and dialyzer mass area transport coefficient of glucose in whole blood // *ASAIO J.* 2012. V. 58. P. 137–142.
59. Serpa Neto A., Cardoso S., Manetta J. et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis // *JAMA.* 2012. V. 308. N. 16. P. 1651–1659.
60. Singer P., Berger M., Van den Berghe G., et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care // *Clin. Nutr.* 2009. V. 28. P. 387–400.
61. Stefanutti C., Di Giacoma S., Labbadia G. Timing clinical events in the treatment of pancreatitis and hypertriglyceridemia with therapeutic plasmapheresis // *Transf. Apher. Sci.* 2011. V. 45. P. 3–7.
62. Tjink M.S.L., Kooman J., Wester M., et al. Mixed Matrix Membranes: A New Asset for Blood Purification Therapies // *Blood Purif.* 2014. V. 37. P. 1–3.
63. Uchino S., Fealy N., Baldwin I., et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation // *ASAIO J.* 2004. V. 50. P. 76–80.
64. Van Berendoncks A., Elseviers M., Lins R., et al. Outcome of acute kidney injury with different treatment options: long-term follow-up // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. V. 5. N. 10. P. 1755–1762.
65. Wiesen P., Van Overmeire L., Delanaye P., et al. Nutrition disorders during acute renal failure and renal replacement therapy // *J. Parenter. Enteral. Nutr.* 2011. V. 35. P. 217–222.
66. Windeluv N., Ostrowski S., Perner A., et al. Transfusion requirements and clinical outcome in intensive care patients receiving continuous renal replacement therapy: comparison of prostacyclin vs. heparin prefilter administration // *Blood Coagul. Fibrinolysis.* 2010. V. 21. N. 5. P. 414–419.
67. White L., Hassoun H., Biborac A. et al. Acute kidney injury is surprisingly common and a powerful predictor of mortality in surgical sepsis // *J. Trauma Acute Care Surg.* 2013. V. 75 N. 3. P. 432–438.
68. Yang Y., Zhang P., Cui Y., et al. Hypophosphatemia during continuous veno-venous hemofiltration is associated with mortality in critically ill patients with acute kidney injury // *Crit. Care.* 2013. V. 17. N. 5. R 205.

Дата получения статьи: 25.03.14

Дата принятия к печати: 4.05.14