

## ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОСТРОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ С ИСКУССТВЕННЫМ КРОВООБРАЩЕНИЕМ И ТРАНСПЛАНТАЦИИ СЕРДЦА

*Копылова Ю.В., Поз Я.Л., Строков А.Г., Попцов В.Н., Воронина О.В., Ухренков С.Г.*

ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравсоцразвития РФ, Москва

Острое повреждение почек является одним из наиболее частых и серьезных осложнений у пациентов при операциях с искусственным кровообращением и трансплантации сердца, в значительной степени определяющим прогноз. Приоритетным направлением является разработка профилактических мер и оптимальных методов лечения, в первую очередь заместительной почечной терапии (ЗПТ). До настоящего времени не известно ни одного препарата, обладающего доказанными нефропротективными свойствами. По некоторым данным, применение профилактического диализа позволяет снизить потребность в послеоперационной ЗПТ. Постоянные и интермиттирующие методики ЗПТ являются взаимодополняющими. Современными тенденциями являются раннее и даже профилактическое использование ЗПТ и повышение ее эффективности. Однако нет ясности, насколько должны быть расширены показания и до какой степени увеличена доза ЗПТ для достижения оптимальных результатов.

*Ключевые слова: острое повреждение почек, кардиохирургия, предупреждение, заместительная почечная терапия*

## PREVENTION AND TREATMENT OF ACUTE KIDNEY INJURY AFTER CARDIAC SURGERY WITH CARDIOPULMONARY BYPASS AND HEART TRANSPLANTATION

*Kopylova Y.V., Poz Y.L., Strokov A.G., Poptsov V.N., Voronina O.V., Uhrenkov S.G.*

Academician V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

Acute renal failure is one of the most frequent and life-threatening complications after cardiac surgery, which determines the outcome. The priority is the development of preventive measures and best treatments, in the first place – renal replacement therapy (RRT). To date, any medicines with proven nephroprotective properties is unknown. According to some reports, the use of prophylactic dialysis reduces the need for postoperative RRT. Continuous and intermittent methods of RRT are complementary. Early or even prophylactic use of RRT with increasing effectiveness are the current trends. However, it is unclear where is the limit of extended indications for RRT and what it's optimal dose.

*Keywords: acute kidney injury, cardiac surgery, prevention, renal replacement therapy*

Острое повреждение почек (ОПП) является одним из наиболее частых и серьезных осложнений у пациентов при кардиохирургических операциях с искусственным кровообращением (ИК) и транс-

плантации сердца (ТС), в значительной степени определяющим прогноз. Поэтому разработка профилактических мер и оптимальных методов лечения, в первую очередь ЗПТ, является приоритетным на-

*Статья поступила в редакцию 24.11.09 г.*

*Контакты: Копылова Ю.В., врач-нефролог отделения гемодиализа ФГУ ФНЦТИО. Тел. 8-985-238-71-72 (моб.), 8 (499) 158-22-33 (раб.), e-mail: julika.dr@gmail.com*

правлением для достижения лучших результатов у данной группы пациентов.

### Возможности профилактики развития ОПП

Данные об эффективности применения различных медикаментозных средств и заместительной терапии с целью профилактики ОПП в процессе ИК противоречивы; к настоящему времени не известно ни одного препарата, обладающего нефропротективными свойствами. Отсутствие успехов в этой области может быть объяснено рядом причин. Во-первых, патофизиология ОПП, возникающего после операций с ИК, многофакторна, и маловероятно, что воздействие на отдельные ее механизмы приведет к заметному успеху. Во-вторых, к неудаче, возможно, приводит позднее (продиктованное уже заметным повышением концентрации креатинина крови) назначение медикаментов. В третьих, исследования часто проводятся в популяциях пациентов с малым риском ОПП после ИК, и это может маскировать благоприятный эффект лечения. И наконец, в большинстве случаев в исследования включаются небольшие группы пациентов, а профилактическое лечение начинается до возникновения ОПП, и это не позволяет выявить статистически значимого эффекта.

Лекарственные препараты, применяемые для предупреждения ОПП, возникающей при операциях с ИК, можно разделить на группы в соответствии с преобладающим механизмом действия.

#### *Препараты, увеличивающие почечный кровоток*

Допамин в небольших дозах, стимулируя допаминовые рецепторы DA-1 и DA-2, увеличивает почечный кровоток, вызывая дилатацию интерлобулярных артерий, а также афферентных и эфферентных гломерулярных артериол. Он также ингибирует реабсорбцию натрия в проксимальных канальцах. Несмотря на широкое применение допамина, его эффективность при ОПП не доказана ни после кардиохирургических операций [1, 2], ни в других ситуациях [3]. Недостаточная эффективность малых доз допамина у пациентов с риском ОКН была показана в мета-анализе, включившем 3359 больных [4]. Не было отмечено эффективности допамина с точки зрения смертности, потребности в ЗПТ или частоты каких-либо осложнений. В то же время этот препарат может вызывать тахикардию, нарушения ритма, ишемию миокарда и кишечника. Таким образом, допамин не может быть рекомендован в качестве нефропротективного лекарства.

Фенолдопам – селективный агонист DA-1-рецепторов – исследовался рядом авторов с целью предупреждения ОПП с противоречивыми результатами. У пациентов с хроническими заболеваниями

почек, которым выполнялась коронарография, фенолдопам оказался неэффективным с точки зрения снижения смертности в 30-дневном периоде, потребности в ЗПТ и повторной госпитализации [5]. Однако в 3 других исследованиях показано снижение частоты почечной дисфункции при применении этого препарата у пациентов после кардиохирургических операций [6–8]. В исследовании Vove с соавт. у 80 кардиохирургических пациентов с базовым клиренсом креатинина 50 мл/мин фенолдопам не снижал частоту ОПП в целом и потребность в ЗПТ в частности [9]. По данным Brienza с соавт., у 110 больных в критическом состоянии с ранней почечной дисфункцией (креатинин  $\leq 1,5$  мг/дл (132 мкмоль/л), но  $\geq 3,5$  мг/дл (308 мкмоль/л) после внутривенной инфузии фенолдопама отмечалось снижение концентрации креатинина в плазме не менее чем на 10%. Однако средняя пиковая концентрация креатинина плазмы и количество мочи в этой группе пациентов значимо не отличались от этих показателей в контрольной группе [10]. Потенциальным осложнением при введении фенолдопама является системная артериальная гипотензия, вследствие которой снижается кровоток в почках. Таким образом, нивелируется положительное влияние этого препарата на почечную вазодилатацию. Системного гипотензивного эффекта можно избежать локальной инфузией фенолдопама непосредственно в почечные артерии при помощи специального устройства [11]. В настоящее время в США планируется клиническое исследование по применению фенолдопама для увеличения почечного кровотока в комбинации с MESNA для нейтрализации свободных радикалов и снижения оксидантного повреждения, связанного с реперфузией [11].

Предполагалось, что теofilлин, неселективный антагонист аденозина, может блокировать вазоконстрикцию, воздействуя на A1-аденозиновые рецепторы, и таким образом увеличивать почечный кровоток. Однако, по данным Kramer с соавт., внутривенная инфузия теofilлина пациентам при АКШ не снижает частоту возникновения ОПП [12].

#### *Препараты, увеличивающие натрийурез*

Предсердный натрийуретический пептид (ANP) ингибирует реабсорбцию натрия в мозговом собирательном канальце, увеличивает натрийурез и КФ [13]. Sward с соавт. использовали рекомбинантный человеческий ANP (rhANP) для лечения ОПП у пациентов с миокардиальной недостаточностью, нуждавшихся в инотропной поддержке после кардиохирургических операций. У больных, получавших rhANP, потребность в ЗПТ к 21-му дню от начала лечения была значимо ниже, чем в контрольной группе. В этом исследовании для профилактики артериальной гипотензии ANP вводили с меньшей скоростью (50 по сравнению с 200 нг/кг/мин) и в те-

чение более длительного времени, чем в предшествующих исследованиях, когда нефропротективного эффекта достигнуто не было [14].

По данным литературы, не менее 70% больных с ОПП назначают диуретики (фуросемид в 98% случаев). При этом в 59% такие назначения производятся до консультации с нефрологом. Несмотря на столь широкое применение этих препаратов, данные об их эффективности и безопасности у пациентов с ОПП весьма противоречивы [15].

Теоретически диуретики должны оказывать благоприятное воздействие при ОПП, предупреждая обструкцию канальцев отслоившимися эпителиальными клетками и снижая потребность в кислороде путем ингибирования Na-K-2Cl котранспорта в петле Генле [16]. В исследовании Lassnigg с соавт. фуросемид не оказывал нефропротективного эффекта, как в сравнении с плацебо, так и с допамином [17]. Подобные негативные результаты были получены и другими авторами [18, 19]. По данным ретроспективного обсервационного исследования Mehta с соавт., у пациентов с ОКН в отделениях интенсивной терапии применение диуретиков увеличивает риск летального исхода и невозможности функции почек [20]. Таким образом, для назначения диуретиков в послеоперационном периоде должны быть веские основания.

#### **Осмотические агенты**

Маннитол оказывает осмотическое диуретическое действие, способствует уменьшению обструкции канальцев и выведению свободных радикалов. Его часто добавляют в раствор, которым заполняют контур ИК с целью сохранения диуреза в процессе процедуры, уменьшения отека тканей и связывания свободных радикалов [21, 22]. Однако более поздние исследования не подтвердили благоприятного действия маннитола при ОПП [23, 24]. По данным Carsoana с соавт., у пациентов, получавших маннитол и допамин, отмечено увеличение экскреции  $\beta$ -2 микроглобулина с мочой, что свидетельствует об усилении канальцевого поражения [23].

Sirivella с соавт. исследовали пациентов с олиго- и анурией после кардиохирургических операций. Группа из 100 больных была разделена на 2 подгруппы случайным образом. Больным 1-й группы периодически вводили петлевые диуретики, а больным 2-й группы производилось постоянное введение маннитола, фуросемида и допамина (2 мг/кг/мин). Потребность в ЗПТ возникла у 90% пациентов 1-й группы и у 6,7% пациентов 2-й группы. Более того, чем раньше начинали введение упомянутой комбинации препаратов пациентам 2-й группы, тем раньше у них отмечалось восстановление функции почек [25]. Несмотря на то что эти результаты представляются очень впечатляющими, без дальнейших исследований подобный подход не может

быть рекомендован для широкого использования в клинике.

#### **Препараты, блокирующие воспаление**

Медиаторы воспаления являются привлекательной целью терапевтического воздействия для предупреждения не только ОПП, но и других осложнений ИК. Пентоксифиллин, ингибитор фосфодиэстеразы, блокирует активацию нейтрофилов фактором некроза опухоли  $\alpha$  и ИЛ-1, а также высвобождение ФНО- $\alpha$  воспалительными клетками [26]. Zhang с соавт. показали, что пентоксифиллин уменьшает миокардиальную недостаточность и высвобождение ФНО- $\alpha$  в ишемически-реперфузионной модели [27]. В то же время Boldt с соавт. не отметили какого-либо влияния пентоксифиллина на функцию почек у пожилых пациентов после кардиохирургических операций [28]. По данным Loef с соавт., дексаметазон также не обладает нефропротекторным действием у пациентов после операций с ИК [29]. Shernan с соавт. обнаружили, что однопочечные антитела, специфические для человеческого компонента комплемента C5 (пекселизумаб), тормозят активацию комплемента и послеоперационное повреждение миокарда у пациентов с ИК [30]. Однако функция почек в этой работе не исследовалась. Suci с соавт. и Tossios с соавт. показали, что N-ацетилцистеин блокирует воспаление и оксидативный стресс у кардиохирургических больных [31, 32]. В то же время это вещество оказалось неэффективным для предупреждения нефропатии, индуцированной рентгенконтрастными средствами [33]. Burns с соавт. также не обнаружили положительного влияния N-ацетилцистеина на частоту возникновения ОПП у пациентов после ИК [34].

В связи с возможной ролью воспаления в патогенезе ОПП в настоящее время проводятся работы по созданию ряда новых противовоспалительных препаратов, клинические исследования которых планируются в течение ближайших нескольких лет [35].

Аналоги спингозин-1-фосфата влияют на селективную лимфоцитов во вторичной лимфоидной ткани и на модели ишемически-реперфузионного повреждения и, соответственно, обладают нефропротекторными свойствами [36]. Активаторы аденозиновых 2A-рецепторов, оказывая модулирующее воздействие на медиаторы воспаления, также демонстрируют способность защищать почки от ишемически-реперфузионного повреждения [37]. К другим потенциальным противовоспалительным средствам относятся фибраты, селективные активаторы ИЛ-6 и ингибиторы индуцируемой синтазы оксида азота [35].

#### **Препараты других групп**

В процессе кардиохирургического вмешательства и в послеоперационном периоде происходит активация симпатической нервной системы, что

может вести к нарушению функции почек через гемодинамические механизмы. Клонидин (активатор альфа-2-адренорецепторов) используется для смягчения этого эффекта, улучшая гемодинамическую стабильность во время ИК [38]. По данным Kulka с соавт., предоперационное назначение клонидина кардиохирургическим больным предупреждает ухудшение функции почек. В течение 24 часов после ИК у пациентов, получавших клонидин, клиренс креатинина был статистически значимо выше, чем у больных контрольной группы [39]. Fansa с соавт. и Chanda с соавт. показали, что дилтиазем способен ингибировать некоторые из воспалительных эффектов ИК. Этот препарат часто используют для предупреждения сосудистого спазма аутотрансплантатов артерии *radialis* при АКШ [40, 41]. Хотя дилтиазем снижает экскрецию маркеров поражения канальцев (альфа-глутатионовой s-трансферазы и N-ацетил-β-глюкоаминидазы) [42], его эффективность для предупреждения нарушения функции почек не была доказана, и применение с этой целью не может быть рекомендовано [43, 44].

#### **Заместительная почечная терапия**

Durmaz с соавт. применили периоперационный профилактический гемодиализ у пациентов с АКШ с высоким риском развития ОПП (базовая концентрация креатинина сыворотки крови >2,5 мг/дл (220 мкмоль/л)). В группе пациентов, получавших профилактический гемодиализ, смертность составила 4,8 по сравнению с 30,4% в контрольной группе, в которой гемодиализ проводился только при наличии показаний. Более того, применение профилактического диализа позволило снизить потребность в послеоперационной ЗПТ на 30% [45].

Таким образом, острое повреждение почек связано с высокой смертностью и высокой частотой сопутствующей патологии. Очевидно, что патогенез ОПП имеет комплексный характер и включает гемодинамические, воспалительные и другие механизмы, которые взаимодействуют на клеточном уровне. В настоящее время нет фармакологических препаратов, эффективность которых для предупреждения нарушения функции почек после кардиохирургических операций была бы доказана достоверно. Необходимо разработать стратегию воздействия на гемодинамический, воспалительный и оксидативный механизмы этого процесса.

#### **Выбор метода заместительной терапии при ОПП**

Актуальной проблемой в лечении пациентов с ОПП является выбор метода заместительной терапии и оценка его эффективности. Большое число работ посвящено сравнению эффективности и безопасности постоянных и интермиттирующих

методов ЗПТ [46–50]. До настоящего времени не существует общепринятого критерия оценки эффективности различных методов заместительной терапии при ОПП. Показатель  $Kt/V$ , который рекомендован для программного гемодиализа, в этой ситуации мало пригоден. По данным опроса нефрологов и реаниматологов, проведенного в 2006 году в рамках III Международной конференции по нефрологии критических состояний, в 10% клиник используются все разновидности ЗПТ, в 70% имеется возможность применения 2 и более методов лечения. Постоянные методики практиковали 91% опрошенных, интермиттирующий гемодиализ – 69%, а стандартный низкоэффективный – 24% [51]. До последнего времени выбор проводился между постоянной вено-венозной гемофильтрацией (ПВВГ) и традиционным интермиттирующим гемодиализом (ИГД). Конвективный механизм ПВВГ обеспечивает лучшее выведение веществ средней молекулярной массы, в частности эндотоксина, цитокинов и свободных радикалов. Этот метод также обеспечивает более эффективное удаление жидкости и лучший метаболический контроль за счет большей продолжительности процедуры по сравнению с ИГД [52, 53]. В то же время эффективность ПВВГ с точки зрения клиренса мочевины ограничена объемом замещения и перерывами в проведении процедуры, связанными с лечебными и диагностическими мероприятиями и заменой экстракорпорального контура вследствие его тромбоза. Добавление к ПВВГ диффузионного компонента позволяет повысить эффективность выведения низкомолекулярных соединений (постоянная вено-венозная гемодиализация – ПВВГДФ). ИГД требует обученного персонала, подачи специально подготовленной воды и гигиенического удаления диализата. Меньшая продолжительность процедуры предрасполагает к гемодинамическим нарушениям за счет более интенсивной ультрафильтрации, особенно у пациентов, нуждающихся в удалении большого количества жидкости. Относительные преимущества и недостатки каждого метода представлены в таблице.

По данным ряда авторов, увеличение дозы ЗПТ позволяет улучшить выживаемость пациентов с ОПП [55–58]. Так, было показано, что увеличение объема замещения с 25 до 35 мл/кг/час при ПВВГ позволяет достоверно улучшить выживаемость пациентов с ОПП [57]. В другом исследовании добавление к конвективному переносу в режиме 25 мл/кг/час диффузионного компонента с потоком диализата 18 мл/кг/час также позволило достоверно улучшить результаты лечения [59]. Простое увеличение частоты проведения гемодиализа с 3–4 до 6–7 в неделю существенно, на 20%, улучшило выживаемость пациентов [58]. В то же время ряд авторов не

Таблица

**Относительные преимущества и недостатки ИГД и ПВВГ по [54]**

	ИГД	ПВВГ
Доза лечения	3–5 часов в сутки, 4–7 раз в неделю	До 24 часов в сутки, 7 дней в неделю
Технические потребности	Водоподготовка, инженерное обслуживание	Не нуждается в специальной инфраструктуре
Специальный персонал	Необходим гемодиализный персонал	Увеличение нагрузки на штат ОРИТ
Гемодинамика	Гипотензия из-за агрессивной УФ	Лучшая гемодинамическая стабильность вследствие плавного удаления жидкости
Удаление мочевины	Эффективное	Возможно недостаточное из-за перерывов процедуры
Преимущества	Приготовление диализата on-line, возможность диагностических и лечебных процедур	Плавное удаление жидкости и шлаков, нет нужды в специальной инфраструктуре
Недостатки	Высокая стоимость оборудования и персонала вероятность дизэквилибриума	Большая потребность в антикоагулянтах, снижение мобильности пациента, высокая стоимость замещающих растворов

подтверждает эти результаты. В проспективном рандомизированном исследовании двух параллельных групп пациентов с ОПП увеличение дозы диализа не позволило улучшить выживаемость или сократить сроки восстановления функции почек [60]. Стоит отметить, что в последнем исследовании доза лечения оценивалась просто по предиализному уровню мочевины.

Одной из наиболее сложных задач является сравнение эффективности постоянных методик, таких как ПВВГ или ПВВГДФ, и интермиттирующих, например, гемодиализа и ГДФ on-line. В проведенных исследованиях влияния метода лечения на его результаты выявлено не было [49]. В последние годы грань между постоянными и интермиттирующими методами постепенно стирается. Для лечения больных с ОПП были предложены методики, являющиеся переходными по продолжительности между интермиттирующими и постоянными, так называемые продленные. К ним можно отнести поддерживающий низкоэффективный диализ и медленный продленный диализ (SLED) [61–63]. С этой целью чаще всего применяется стандартная диализная аппаратура.

Marshall с соавт. предложили sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f). Лечение проводилось по 8 часов ежедневно или через день при кровотоке 100 мл/мин, потоке диализата 200 мл/мин и замещении в режиме on-line. Эффективность этой процедуры удовлетворяла всем критериям интермиттирующего диализа и постоянных методов при исключительной переносимости с точки зрения гемодинамической стабильности [64].

В исследовании Stevens с соавт. для лечения пациентов с острой почечной недостаточностью в раннем послеоперационном периоде после ОТС применяли различные методы ЗПТ. Непосредственно после операции, на фоне гемодинамических

нарушений, с целью коррекции гиперлактатемии и миоглобинемии проводили ПВВГ. Затем процедура была заменена ПВВГД. После стабилизации состояния часть пациентов получала интермиттирующий гемодиализ [65].

Проведено значительное число исследований с целью определения оптимального метода ЗПТ для лечения больных с ОПП, но ни в одном из них не удалось выявить статистически значимых преимуществ постоянных, интермиттирующих или продленных методов с точки зрения выживаемости, длительности пребывания в стационаре или сроков восстановления функции почек [46, 48, 49, 64, 66–68]. Полученные результаты свидетельствуют, что постоянные и интермиттирующие методики являются взаимодополняющими в лечении ОПП и необходимо использовать преимущества каждого из методов заместительной почечной терапии в зависимости от клинической ситуации.

На сегодняшний день основными тенденциями являются раннее и даже профилактическое использование ЗПТ и существенное повышение ее эффективности. Предварительные результаты применения такого подхода представляются обнадеживающими. Однако нет ясности, насколько должны быть расширены показания и до какой степени увеличена доза ЗПТ для достижения оптимальных результатов. Это и должно явиться предметом дальнейших исследований.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Tang A.T., El-Gamel A., Keevil B. et al. The effect of 'renal-dose' dopamine on renal tubular function following cardiac surgery: assessed by measuring retinol binding protein (RBP) // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 1999. Vol. 15. P. 717–721.
2. Woo E.B., Tang A.T., El-Gamel A. et al. Dopamine therapy for patients at risk of renal dysfunction following car-

- diac surgery: science or fiction? // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002. Vol. 22. P. 106–111.
3. *Dunning J., Khasati N., Barnard J.* Low dose (renal dose) dopamine in the critically ill patient // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 3. P. 114–117.
  4. *Friedrich J.O., Adhikari N., Herridge M.S., Beyene J.* Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death // *Ann. Intern. Med.* 2005. Vol. 142. P. 510–520.
  5. *Stone G.W., McCullough P.A., Tumlin J.A. et al.* Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2003. Vol. 290. P. 2284–2291.
  6. *Caimmi P.P., Pagani L., Micalizzi E. et al.* Fenoldopam for renal protection in patients undergoing cardiopulmonary bypass // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003. Vol. 17. P. 491–494.
  7. *Garwood S., Swamidoss C., Davis E.A. et al.* A case series of low-dose fenoldopam in seventy cardiac surgical patients at increased risk of renal dysfunction // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2003. Vol. 17. P. 17–21.
  8. *Ranucci M., Soro G., Barzaghi N. et al.* Fenoldopam prophylaxis of postoperative acute renal failure in high-risk cardiac surgery patients // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 78. P. 1332–1337.
  9. *Bove T., Landoni G., Calabro M.G. et al.* Renoprotective action of fenoldopam in high-risk patients undergoing cardiac surgery: a prospective, double-blind, randomized clinical trial // *Circulation.* 2005. Vol. 111. P. 3230–3236.
  10. *Brienza N., Malcangi V., Dalfino L. et al.* A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients // *Crit. Care Med.* 2006. Vol. 34. P. 707–714.
  11. *Rosner M., Portilla D., Okusa M.* Cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies // *J. Intensive Care. Med.* 2008. Vol. 23. P. 3–18.
  12. *Kramer B.K., Preuner J., Ebenburger A. et al.* Lack of renoprotective effect of theophylline during aortocoronary bypass surgery // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2002. Vol. 17. P. 910–915.
  13. *Light D.B., Schwiebert E.M., Karlson K.H., Stanton B.A.* Atrial natriuretic peptide inhibits a cation channel in renal inner medullary collecting duct cells // *Science.* 1989. Vol. 243. P. 383–385.
  14. *Sward K., Valsson F., Odencrants P. et al.* Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebo controlled trial // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32. P. 1310–1315.
  15. *Townsend D.R., Bagshaw S.M.* New insights on intravenous fluids, diuretics and Acute Kidney Injury // *Nephron. Clin. Pract.* 2008. Vol. 109. P. 206–216.
  16. *Jarnberg P.O.* Renal protection strategies in the perioperative period // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* 2004. Vol. 18. P. 645–660.
  17. *Lassnigg A., Schmidlin D., Mouhieddine M. et al.* Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 1597–1605.
  18. *Uchino S., Doig G.S., Bellomo R. et al.* Diuretics and mortality in acute renal failure // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32:1669–1677.
  19. *Lombardi R., Ferreiro A., Servetto C.* Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide // *Ren. Fail.* 2003. Vol. 25. P. 775–786.
  20. *Mehta R.L., Pascual M.T., Soroko S., Chertow G.M.* Diuretics, mortality and nonrecovery of renal function in acute renal failure // *JAMA.* 2002. Vol. 288. P. 2547–2553.
  21. *Cooper J.R., Giesecke N.M.* Hemodilution and priming solutions // *Gravlee G.P., Davis R.F., Kurusz M., Utley J.R. eds.* *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice.* 2ns ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 2000. P. 186–196.
  22. *Fisher A.R., Jones P., Barlow P. et al.* The influence of mannitol on renal function during and after open-heart surgery // *Perfusion.* 1998. Vol. 13. P. 181–186.
  23. *Carcoana O.V., Mathew J.P., Davis E. et al.* Mannitol and dopamine in patients undergoing cardiopulmonary bypass: a randomized clinical trial // *Anesth. Analg.* 2003. Vol. 97. P. 1222–1229.
  24. *Smith M.N., Best D., Sheppard S.V., Smith D.C.* The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction // *Anaesth.* 2008. Vol. 63. P. 701–704.
  25. *Sirivella S., Gielchinsky I., Parsonnet V.* Mannitol, furosemide, and dopamine infusion in postoperative renal failure complicating cardiac surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2000. Vol. 69. P. 501–506.
  26. *Cagli K., Ulas M.M., Ozisik K. et al.* The intraoperative effect of pentoxifylline on the inflammatory process and leukocytes in cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass // *Perfusion.* 2005. Vol. 20. P. 45–51.
  27. *Zhang M., Xu Y.J., Saini H.K. et al.* Pentoxifylline attenuates cardiac dysfunction and reduces TNF- $\alpha$  level in the ischemic-reperfused heart // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2005. Vol. 289. P. H832–H839.
  28. *Boldt J., Brosch C., Piper S.N. et al.* Influence of prophylactic use of pentoxifylline on postoperative organ function in elderly cardiac surgery patients // *Crit. Care Med.* 2001. Vol. 29. P. 952–958.
  29. *Loef B.G., Henning R.H., Epema A.H. et al.* Effect of dexamethasone on perioperative renal function impairment during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass // *Br. J. Anaesth.* 2004. Vol. 93. P. 793–798.
  30. *Sherman S.K., Fitch J.C., Nussmeier N.A. et al.* Impact of pexelizumab, an anti-C5 complement antibody, on total mortality and adverse cardiovascular outcomes in cardiac surgical patients undergoing cardiopulmonary bypass // *Ann. Thorac. Surg.* 2004. Vol. 77. P. 942–949.
  31. *Sucu N., Cinel I., Unlu A. et al.* N-acetylcysteine for preventing pump-induced oxidoinflammatory response during cardiopulmonary bypass // *Surg. Today.* 2004. Vol. 34. P. 237–242.
  32. *Tossios P., Bloch W., Huebner A. et al.* N-acetylcysteine prevents reactive oxygen species-mediated myocardial stress in patients undergoing cardiac surgery: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial // *Crit. Care Med.* 2004. Vol. 32:1669–1677.

- cal trial // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1513–1520.
33. *Kshirsagar A.V., Poole C., Mottl A. et al.* N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004. Vol. 15. P. 761–769.
34. *Burns K.E., Chu M.W., Novick R.J. et al.* Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized controlled trial // *JAMA.* 2005. Vol. 294. P. 342–349.
35. *Jo S.K., Rosner M.H., Okusa M.D.* Pharmacological treatment of acute kidney injury: why drugs have not worked and what is on the horizon // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2007. Vol. 2. P. 356–365.
36. *Awad A.S., Ye H., Huang L. et al.* Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2006. Vol. 290. P. F1516–F1524.
37. *Li L., Okusa M.D.* Blocking the immune response in ischemic acute kidney injury: the role of adenosine 2A agonists // *Nat. Clin. Pract. Nephrol.* 2006. Vol. 2. P. 432–444.
38. *Myles P.S., Hunt J.O., Holdgaard H.O. et al.* Clonidine and cardiac surgery: haemodynamic and metabolic effects, myocardial ischaemia and recovery // *Anaesth. Intensive Care.* 1999. Vol. 27. P. 137–147.
39. *Kulka P.J., Tryba M., Zenz M.* Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial // *Crit. Care Med.* 1996. Vol. 24. P. 947–952.
40. *Chanda J., Canver C.C.* Reversal of preexisting vasospasm in coronary artery conduits // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 72. P. 476–480.
41. *Fansa I., Gol M., Nisanoglu V. et al.* Does diltiazem inhibit the inflammatory response in cardiopulmonary bypass? // *Med. Sci. Monit.* 2003. Vol. 9. P. P130–P136.
42. *Amar D., Fleisher M.* Diltiazem treatment does not alter renal function after thoracic surgery // *Chest.* 2001. Vol. 119. P. 1476–1479.
43. *Piper S.N., Kumle B., Maleck W.H. et al.* Diltiazem may preserve renal tubular integrity after cardiac surgery // *Can. J. Anaesth.* 2003. Vol. 50. P. 285–292.
44. *Young E.W., Diab A., Kirsh M.M.* Intravenous diltiazem and acute renal failure after cardiac operations // *Ann. Thorac. Surg.* 1998. Vol. 65. P. 1316–1319.
45. *Durmaz I., Yagdi T., Calkavur T. et al.* Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 75. P. 859–864.
46. *Mehta R., McDonald B., Gabbai F. et al.* Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure // *Kidney. Int.* 2001. Vol. 60. P. 1154–1163.
47. *Teehan G., Liangos O., Lau J. et al.* Dialysis membrane and modality in acute renal failure: understanding discordant meta-analyses // *Semin. Dial.* 2003. Vol. 16. P. 356–360.
48. *Tonelli M., Manns B., Feller-Kopman D.* Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery // *Am. J. Kidney. Dis.* 2002. Vol. 40. P. 875–885.
49. *Uehlinger D.E., Jakob S.M., Ferrari P. et al.* Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. Vol. 20(8). P. 1630–1637.
50. *Van Biesen W., Vanholder R., Lameire N.* Dialysis strategies in critically ill acute renal failure patients // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2003. Vol. 9. P. 491–495.
51. *Ricci Z., Ronco C., D'amico G. et al.* Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. Vol. 21. P. 690–696.
52. *Chang J., Yang W., Seo J. et al.* Continuous veno-venous hemodiafiltration versus hemodialysis as renal replacement therapy in patients with acute renal failure in the intensive care unit // *Scand. J. Urol. Nephrol.* 2004. Vol. 38. P. 417–421.
53. *De Vriese A., Vanholder R., Pascual M. et al.* Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? // *Intens. Care. Med.* 1999. Vol. 25. P. 903–910.
54. *Fliser D., Kielstein J.T.* A single-pass batch dialysis system: an ideal dialysis method for the patient in intensive care with acute renal failure // *Curr. Opin. Crit. Care.* 2004. Vol. 10. P. 483–488.
55. *Cole L., Bellomo R., Journois D. et al.* High-volume haemofiltration in human septic shock // *Intens. Care. Med.* 2001. Vol. 27. P. 978–986.
56. *Kellum J., Mehta R., Angus D. et al.* The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy // *Kidney. Int.* 2002. Vol. 62. P. 1855–1863.
57. *Ronco C., Bellomo R., Homel P. et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 26–30.
58. *Schiffl H., Lang S.M., Fischer R.* Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure // *N. Engl. J. Med.* 2002. Vol. 346. P. 305–310.
59. *Saudan P., Niederberger M., De Seigneux S. et al.* Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure // *Kidney. Int.* 2006. Vol. 70. P. 1312–1317.
60. *Faulhaber-Walter R., Hafer C., Jahr N. et al.* The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24(8). P. 2602.
61. *Kumar V., Craig M., Depner T., Yeun J.* Extended daily dialysis: a new approach to renal replacement for acute renal failure in the intensive care unit // *Am. J. Kidney. Dis.* 2000. Vol. 36. P. 294–300.
62. *Kumar V., Yeun J., Depner T. et al.* Extended daily dialysis vs. continuous hemodialysis for ICU patients with acute renal failure: a two-year single center report // *Int. J. Artif. Organs.* 2004. Vol. 27. P. 371–379.

63. *Marshall M., Golper T., Shaver M. et al.* Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy // *Am. J. Kidney Dis.* 2002. Vol. 39. P. 556–570.
64. *Marshall M., Ma T., Galler D. et al.* Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19. P. 877–884.
65. *Stevens L-M., El-Hamamsy I., Leblanc M. et al.* Continuous renal replacement therapy after heart transplantation // *Can. J. Cardiol.* 2004. Vol. 20 (6). P. 619–623.
66. *Augustine J.J., Sandy D., Seifert T.H. et al.* A randomised, controlled trial, comparing intermittent with continuous veno-venous dialysis in patients with AKI // *Am. J. Kidney Dis.* 2004. Vol. 44. P. 1000–1007.
67. *Lins R., Elseviers M., van der Niepen P. et al.* Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. Vol. 24. P. 512–518.
68. *Vinsonneau C., Camus C., Comber A. et al.* Continuous veno-venous haemofiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial // *Lancet.* 2006. Vol. 368. P. 379–385.