

© Законь К., Дударенко В., Радченко Г., Колесник М., 2011

УДК 616.61-085.38-073.27:616.94]-08

К. ЗАКОНЬ¹, В. ДУДАРЕНКО¹, Г. РАДЧЕНКО², М. КОЛЕСНИК¹
ДІАЛІЗНА НИРКОВА ЗАМІСНА ТЕРАПІЯ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ
КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ З СЕПСИСОМ

K. ZAKON, V. DUDARENKO, G. RADCHENKO, M. KOLESNYK
RENAL REPLACEMENT THERAPY OF SEPTIC CARDIAC SURGERY PATIENTS

ДУ «Інститут нефрології НАМН України»¹

ДУ «Національний Інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»²

Ключові слова: гостре пошкодження нирок, гостра ниркова недостатність, діалізна ниркова замісна терапія, тривала вено-венозна гемофільтрація, гемодіаліз, сепсис, кардіохірургія.

Резюме. Частота розвитку сепсиса составляет 0,38-3,0 случая на 1 тыс. населения. Развитие острого повреждения почек (ОПП) у пациентов с сепсисом приводит к увеличению летальности до 70-80%, что значительно превышает показатель летальности пациентов с ОПП без сепсиса. Проведен анализ подгруппы 25 кардиохирургических пациентов с сепсисом и ОПП, которые в комплексном лечении требовали проведения диализной почечной заместительной терапии (ДПЗТ). 9 пациентов лечились интермитирующим гемодиализом (ИГД) и составили группу 1, а 16 пациентов получавших длительную вено-венозную гемофильтрацию были включены в группу 2.

Установлено, что госпитальная летальность среди всех пациентов составила 36% и статистически достоверно не отличалась от прогнозируемой – 46,3% ($p=0,304$). При этом госпитальная летальность была статистически достоверно ниже в группе 2 по сравнению, как с показателем летальности в группе 1 (6 (66,7%) и 2 (18,8%), соответственно, $p=0,019$), так и показателем прогнозируемой летальности (18,8% и 42,4%, соответственно, $p=0,033$). Не было выявлено статистически достоверных различий между группами в результатах лечения выживших пациентов на момент выписки из стационара.

Параметры, коррелирующие с показателем госпитальной летальности, при проведении бивариантного корреляционного анализа были включены в модель регрессии Кокса, которая продемонстрировала, что относительный риск смерти статистически достоверно увеличивался в 2 раза при увеличении скорости ультрафильтрации на каждые 1 мл/кг/час ($p=0,041$) и на 3,4% при увеличении возраста пациента на 1 год ($p=0,034$).

Применение ДВВГФ, по сравнению с ИГД, позволяет снизить госпитальную летальность. Риск смерти увеличивается при увеличении скорости ультрафильтрации и возраста пациента.

Summary. Incidence of sepsis is 0,38 – 3,0 per 1000 population. If acute kidney injury (AKI) develops in septic patients (pts) mortality rises to 70-80% and exceeds that in AKI pts without sepsis.

This is an analysis of subgroup of 25 cardiac-surgery pts with sepsis and AKI who need renal replacement therapy (RRT). 9 pts was treated with intermittent hemodialysis (IHD) and 16 pts – with continuous veno-venous hemofiltration (CVVH).

There was no statistical difference between hospital mortality (HM) all of pts and prognostic value of HM (36% vs 46,3%, respectively, $p=0,304$). HM of CVVH treated pts was statistically significantly lower in comparison to IHD treated pts (6 (66,7%) vs 2 (18,8%), respectively, $p=0,019$) and prognostic HM

Законь Костянтин Миколайович

Тел. (044) 5048375;

e-mail: Kostya <knz@online.ua>

(18,8% vs 42,4%, respectively, $p=0,033$). There no statistical significance in difference in outcome among survived pts at discharge.

Parameters correlated with HM in bivariant correlation were included in Cox regression. Hazard ratio for HM was 2 for each 1 ml/kg/h rise in ultrafiltration rate ($p=0,041$) and 1, 034 for each year in patient age ($p=0,034$).

CVVH can reduce HM in comparison with IHD. Risk of death increased with increase of ultrafiltration rate and age of patient.

Вступ. Частота розвитку сепсису, за даними різних авторів, коливається від 0,38 до 3,0 випадків на 1 тис. населення, а серед пацієнтів відділень інтенсивної терапії і реанімації (ВРІТ) сягає 40% [9]. Летальність пацієнтів з сепсисом, важким сепсисом та септичним шоком становить 10,5 - 34,7%, 27,8 - 51,2% і 52,2 - 60%, відповідно [4, 9]. Гостре пошкодження нирок (ГПН) унаслідок сепсису розвивається у 24% пацієнтів з сепсисом, у 39% пацієнтів з важким сепсисом і у 89% пацієнтів з септичним шоком [3]. При цьому, розвиток ГПН у пацієнтів з сепсисом призводить до збільшення летальності до 70 - 80%, яка перевищує показники, що спостерігаються у пацієнтів з ГПН без сепсису і таким чином становить важливу медичну проблему [3, 4, 9]

Разом з цим, практично відсутні роботи, які б вивчали підходи до застосування діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ) та результати лікування у пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом.

З метою оцінки результатів лікування пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які отримували лікування ДНЗТ та визначення факторів, що впливають на них, був проведений аналіз підгрупи пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які отримували лікування ДНЗТ в складі комплексної терапії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Аналізувались результати лікування пацієнтів, які отримували інтермітуючий (ІГД) – група 1 або тривалу вено-венозну гемофільтрацію (ТВВГФ) – група 2. Первинною кінцевою точкою був обраний показник госпітальної летальності, а вторинними – частота та ступінь відновлення функції нирок.

В дослідження були включені пацієнти в до- та післяопераційному періоді віком 18 років і старші з кардіальною патологією, які мали показання до її хірургічної корекції і сепсисом, які лікувались ДНЗТ. З дослідження були виключені пацієнти молодші 18 років і з ХХН-V ст.

ІГД проводився з використанням апаратів Innova (Gambro Dasco S.p.A., Італія) та АК-200 Ultra S (Gambro Lundia AB, Швеція) тривалістю 4 – 8 год./добу з використанням діалізату Polyflux 17L (Gambro Dialyzatoren GmbH, Німеччина) і бікарбонатного діалізуючого розчину. Швидкість потоку крові становила 250-350 мл/хв., швидкість потоку діалізату – 500 мл/хв.

ТВВГФ тривалістю 24 год./добу проводилась на апараті Prisma (Gambro Dasco S.p.A., Італія) з використанням сету HF1000-pre (Gambro Dasco S.p.A., Італія) та розчину Гамбросол 2 і Габросол 4 (Gambro Dasco S.p.A., Італія). Швидкість потоку крові становила 180 мл/хв., швидкість потоку діалізуючого розчину – 35 – 45 мл/кг/год.

Показання до лікування ДНЗТ визначались локальним протоколом. Пацієнти, які лікувались ТВВГФ могли бути переведені на ІГД після 3-ї доби лікування ДНЗТ, припинення введення адреноміметиків, штучної вентиляції легень (ШВЛ) та у разі діурезу близько 1 мл/кг/год., який забезпечував нульовий або негативний водний баланс.

Сепсис визначався як розвиток двох і більше ознак синдрому системної запальної реакції за наявності доведеної (або підозрюваної) інфекції (табл. 1) [2]. Важким сепсисом вважався сепсис, що супроводжувався лактат-ацидозом та/або гострим пошкодженням нирок або гострим порушенням свідомості, септичним шоком – зниження систолічного артеріального тиску менше 90 мм рт.ст [2].

Таблиця 1

Ознаки синдрому системної запальної реакції

t тіла > 38°C або <36°C
ЧСС > 90 уд/хв.
ЧД >20 за хв. або парціальний тиск CO ₂ в артеріальній крові <32 мм рт.ст.
Кількість лейкоцитів >12 000/мл або < 4 000/мл або > 10% незрілих форм

Статистичний аналіз проводився за допомогою програми SPSS Statistic 17.0.0 for Windows і включав розрахунок описових статистик, непараметричних тестів (критерій Манн-Уїтні), Т-тесту порівняння середніх, непараметричних біваріантних кореляцій (tau-b Кендалл), аналіз виживання за регресією Кокс.

РЕЗУЛЬТАТИ

Ретроспективно проаналізовані дані 25 пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які потребували лікування ДНЗТ. Чоловіків було 17 (68%), жінок – 32%.

До групи 1 увійшли пацієнти, які отримували лікування ІГД (n=9), а до групи 2 – ТВВГФ (n=16). Причинами сепсису були: інфекційний ендокардит – 16 (64%) пацієнтів, вентилятор-асоційована пневмонія – 5 (20%) пацієнтів. У 4-х пацієнтів (16%) було діагностовано абдомі-

нальний сепсис. Групи статистично достовірно не відрізнялись між собою за виключенням кількості пацієнтів з ХХН, яка була вище в групі 1 (4 (44%) і 2 (12,5%), відповідно, $p=0,041$), загальною тривалістю ДНЗТ протягом 3-х перших діб

лікування ($14,6\pm 11,5$ і $43\pm 12,8$, відповідно, $p=0,002$) і середнім об'ємом ультрафільтрації (ОУФ) (804 ± 590 і 1747 ± 1116 , відповідно, $p=0,039$). Вихідні характеристики пацієнтів представлені в таблицях 2 і 3.

Таблиця 2

Характеристика пацієнтів

	Група 1 n (%)	Група 2 n (%)	P
Чоловіки/жінки	5/4 (55,6/44,4)	12/4 (75/25)	Н/Д
Інфекційний ендокардит	6 (66,7)	10 (66,7)	Н/Д
Абдомінальний сепсис	1 (11,1)	3 (18,8)	Н/Д
Пневмонія	2 (22,2)	3 (18,8)	Н/Д
ЦД, II тип	2 (22,8)	4 (25)	Н/Д
ХХН	4 (44,4)	2 (12,5)	0,041
- I ст..	-	2	
- II ст..	2	-	
- III ст..	2	-	
Олігоурія	8 (88,9)	12 (75)	Н/Д
Септичний шок	7 (77,8)	7 (43,8)	Н/Д
Кількість балів за шкалою Глазго <11	2 (22,2)	3 (18,8)	Н/Д
Необхідність ШВЛ	6 (66,7)	8 (50)	Н/Д

ЦД – цукровий діабет;
ШВЛ – штучна вентиляція легень.

Таблиця 3

Характеристика пацієнтів

	Група 1 (Сер \pm СВ)	Група 2 (Сер \pm СВ)	P
Загальна тривалість ДНЗТ протягом 3-х перших діб лікування	$14,6\pm 11,5$	$43\pm 12,8$	0,002
Вік, років	52 ± 16	43 ± 17	Н/Д
Вага, кг	$83,6\pm 19,4$	$76,5\pm 18,3$	Н/Д
Зріст, см	170 ± 12	171 ± 10	Н/Д
ІМТ	$28,8\pm 5,2$	$26,3\pm 6,6$	Н/Д
ППТ, м2	$1,99\pm 0,29$	$1,91\pm 0,25$	Н/Д
Діурез, мл/кг/год	$0,15\pm 0,14$	$0,41\pm 0,5$	Н/Д
ШКФ, мл/хв./1,73 м ²	$13,6\pm 3,8$	$15,4\pm 6,4$	Н/Д
eKt/V	$0,7\pm 0,25$	$0,98\pm 0,39$	Н/Д
ШУФ, мл/кг/год	$1,47\pm 0,96$	$0,89\pm 1,1$	Н/Д
Рідинний баланс за перші 3 доби лікування	223 ± 530	-173 ± 1336	Н/Д
Середній ОУФ, мл	804 ± 590	1747 ± 1116	0,039
Діурез за 1-у добу, мл	373 ± 289	621 ± 818	Н/Д
Діурез за 2-у добу, мл	326 ± 429	858 ± 1317	Н/Д
Діурез за 3-ю добу, мл	392 ± 496	542 ± 373	Н/Д
Сечовина на момент початку ДНЗТ, ммоль/л	$32,1\pm 14,6$	$31,4\pm 7,9$	Н/Д
Креатинін на момент початку ДНЗТ, мкмоль/л	373 ± 103	$352,4\pm 110$	Н/Д
APACHE II	25 ± 6	22 ± 6	Н/Д
SOFA	12 ± 4	8 ± 3	Н/Д
MODS	9 ± 5	7 ± 2	Н/Д

Госпітальна летальність серед усіх пацієнтів становила 36% (9 пацієнтів) і статистично достовірно не відрізнялась від прогнозованої – 46,3% (p=0,304). Разом з цим госпітальна ле-

тальність була статично достовірно нижчою в групі 2 порівняно, як з показником прогнозованої летальності, так і з показником в групі 1 (табл. 4).

Таблиця 4

Госпітальна летальність

	Госпітальна летальність	Прогнозована летальність	P (між прогнозованою і госпітальною)
Група 1	6 (66,7%)	53,3%	0,446
Група 2	3 (18,8%)	42,4%	0,033
P (між групами 1 і 2)	0,019	-	

На момент виписки зі стаціонару результати лікування пацієнтів, які вижили статистично не відрізнялись між групами і наведені в таблиці 5.

Таблиця 5

Результати лікування

	Група 1	Група 2	P
Повне одужання	2 (22,2%)	6 (37,5%)	0,441
Часткове одужання	0	4 (25,0%)	0,109
Необхідність в ДНЗТ на момент виписки зі стаціонару	1 (11,1%)	2 (12,5%)	0,453
ХХН- V ст.	0	1 (6,3%)	0,92

При проведенні біваріантного кореляційного аналізу було виявлено зв'язок між показником госпітальної летальності всіх пацієнтів і загальною тривалістю ДНЗТ за перші 3-и доби лікування (r=-0,463, p=0,007), ШУФ (r=0,443, p=0,009), застосуванням ТВВГФ (r=-0,479, p=0,019), віком пацієнтів (r=0,482, p=0,005), діурезом на початку ДНЗТ (r=-0,495, p=0,004), кількістю балів за шкалою APACHE II (r=0,445, p=0,01) і наявністю ХХН (r=0,55, p=0,005).

Всі ці параметри були включені до моделі регресійного аналізу ризику смерті за Кокс. Який показав, що відносний ризик смерті статистично достовірно збільшувався у 2 рази при збільшенні ШУФ на кожний 1 мл/кг/год (p=0,041) і на 3,4% на кожен рік зростання віку пацієнта (p=0,034) (табл. 6). Подальше включення до цієї моделі таких параметрів, як метод ДНЗТ і наявність ХХН призводило до статистично недостовірної зміни прогностичної цінності моделі в цілому.

Таблиця 6

Регресійний аналіз за Кокс

Omnibus Tests of Model Coefficients ^{a,b}									
-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.	Chi-square	df	Sig.
128,959	15,387	5	,009	14,687	5	,012	14,687	5	,012
Variables in the Equation									
	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)		
							Lower	Upper	
Заг_трив_ДНЗТ_3_діб	-,012	,015	,705	1	,401	,988	,960	1,017	
ШУФ_мл_кг_час	,695	,340	4,174	1	,041	2,003	1,029	3,902	
Вік	,034	,016	4,507	1	,034	1,034	1,003	1,067	
Діурез_поч	,000	,000	,352	1	,553	1,000	,999	1,001	
APACHE II	,085	,053	2,562	1	,109	1,088	,981	1,207	

ОБГОВОРЕННЯ

Проблема діагностики та лікування сепсису, незважаючи на певний прогрес за останні роки, залишається однією з найважливіших в сучасній медицині. Основи діагностики сепсису були сформульовані ще у 1991 р., але не зважаючи на їх доповнення у 2001 р. залишаються суперечливими, а лабораторні діагностичні тести є малодоступними [2]. Разом з цим, на сьогодні не має загальноприйнятого підходу до вибору типу та режимів проведення ДНЗТ не тільки у пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом і ГПН, але й у пацієнтів з сепсисом і ГПН загалом. Найбільші, як за кількістю пацієнтів так і цитуванням, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД) не виявили переваги, з точки зору впливу на летальність, будь-якого методу ДНЗТ, але вони були присвячені лікуванню критично хворих пацієнтів з ГПН, а не пацієнтів з сепсисом та ГПН. Так, у РКД RENAL лише близько 50% пацієнтів включених у дослідження мали сепсис, РКД VA/NIH ATN - близько 63%, а дослідження DoReMi – 32,7% [5, 6, 8]. Результати нещодавно опублікованого мета-аналізу (до якого увійшли й наведені вище РКД) також підтвердили відсутність переваг «більш інтенсивного» підходу до ДНЗТ над «менш інтенсивним» [7].

На сьогодні існує достатньо клінічних досліджень, які обґрунтовують доцільність застосування тривалих методів ДНЗТ в цілому, і ТВВГФ зокрема, в лікуванні пацієнтів з сепсисом. Хоча патофізіологічні механізми сепсису є багатофакторними, все ж центральна роль в складному каскаді реакції, що призводять до дисфункції клітин, тканин і органів, належить дисбалансу циркулюючих про- та протизапальних медіаторів [4]. Ці медіатори (ейкозаноїди, лейкотриєни, компоненти комплементу, цитокіни, хемокіни, фактори коагуляції та ін.) в більшості своїй належать до так званих «середніх молекул», тобто до речовин з молекулярною масою 5-50 кДа, і можуть досить ефективно видалятися за допомогою конвекції та абсорбції та, в меншій мірі, дифузії, за умови використання високопроникних мембран [4]. Застосування тривалих методик ґрунтується на теорії пікових концентрацій, що запропонована Ronco S. et al. [4]. Відповідно до неї пікові концентрації про- та протизапальних медіаторів, що спостерігаються, як послідовно, так і паралельно, можуть бути компенсовані саме тривалим їх видаленням з кровотоку. Крім того, тривале застосування конвективних методів дозволяє зменшити концентрації біологічно активних речовин не тільки в плазмі, але й в тканинах [4]. При цьому численні роботи продемонстрували більшу гемодинамічну стабільність пацієнтів при застосуванні тривалих методик порівняно з інтермітуючими, що значною мірою обумовлено меншою ШУФ при збереженні того самого ОУФ, що відповідає результатам

отриманим в представленому дослідженні.

Так, РКД, яке є найближчим за складом пацієнтів до нашого дослідження VA/NIH ATN, що включало 1122 пацієнта з гострим пошкодженням нирок (63% - з сепсисом) і порівнювало інтенсивне лікування (ТВВГДФ в дозі 35 мл/кг/год або ІГД чи повільний низько ефективний гемодіаліз (ПНГД) з Kt/V 1,2 – 1,4 6 разів на тиждень) і менш інтенсивне лікування (ТВВГДФ в дозі 20 мл/кг/год або ІГД чи ПНГД з Kt/V 1,2 – 1,4 3 рази на тиждень), не виявило різниці в госпітальній і 60-денній летальності між групами [6]. Разом з цим, госпітальна летальність в цьому дослідженні становила 51,2% і 48%, що перевищувало показник летальності в нашому дослідженні – 36% (18,8% і 66,7%, відповідно). Необхідно відмітити, що пацієнти дослідження VA/NIH ATN були старшими за пацієнтів нашого дослідження, мали більшу кількість балів за шкалою APACHE II і SOFA, більший показник Kt/V, але нижчий рівень сечовини крові на початок ДНЗТ і застосовували ТВВГДФ, а не ТВВГФ. Також, в нашому дослідженні застосовувались більш високі об'єми заміщення 35-45 мл/год/кг., а не 20-35 мл/год/кг [6].

У РКД RENAL, яке включало 1508 пацієнтів і порівнювало вплив на летальність більш інтенсивного лікування (ТВВГДФ в дозі 40 мл/кг/год) і менш інтенсивного (ТВВГДФ в дозі 25 мл/кг/год), показник 90-денної летальності становив 44,7% в кожній групі, що також перевищувало показники летальності нашого дослідження [5]. При цьому, пацієнти дослідження RENAL були значно старшими за віком, проте мали меншу кількість балів за шкалою SOFA (лише 50% пацієнтів включених до дослідження мали сепсис). Крім того використовувалась ТВВГДФ в режимі пост-дилюції, на відміну від ТВВГФ в режимі преділюції в нашому дослідженні [5].

Когортне дослідження DoReMi, що включало 15 200 пацієнтів, з яких 32,7% мали сепсис, порівнювало вплив на летальність інтенсивної інтермітуючої ДНЗТ (ІДНЗТ) (6 і більше сесій на тиждень) із звичайною інтермітуючою ДНЗТ (менше 6 сесій на тиждень) та інтенсивної тривалої ДНЗТ (ТВВГФ, ТВВГДФ, ТВВГД і ВОГФ в дозі більше 35 мл/кг/год.) і з звичайною тривалою ДНЗТ (менше 35 мл/кг/год.) [8]. Летальність у ВРІТ в групі інтенсивної ТДНЗТ становила 60,8%, звичайної ТДНЗТ – 52,5%, інтенсивної ІДНЗТ – 23,6% і звичайної ІДНЗТ – 19,4% [8].

Розбіжності між результатами наведених досліджень і виконаного нами можуть бути пояснені, в-першу чергу, різним контингентом пацієнтів та, по-друге, малою чисельністю нашого дослідження та різними методами ДНЗТ і їх режимами, що використовувались. Разом з цим, результати нашої роботи узгоджуються з дослідженнями, які показали кращі результати лікування пацієнтів ТВВГ(Д)Ф порівняно з інтермі-

туючими методиками внаслідок більшого ОУФ при меншій ШУФ, що дозволяє підтримувати необхідний водний баланс без значних обмежень в інфузійній терапії та харчуванні пацієнтів із забезпеченням при цьому стабільної гемодинаміки меншими дозами адреноміметиків [4].

Зрозуміло, що для значної частини пацієнтів ВРІТ з ГПН інтермітуючі методики ДНЗТ є ефективними і достатніми, але застосування тривалих методик ДНЗТ може мати додатковий позитивний ефект у певних груп пацієнтів з ГПН і сепсисом та ГПН в складі синдрому поліорганної недостатності.

ВИСНОВКИ

Відносний ризик смерті летальність пацієнтів кардіохірургічного профілю з сепсисом, які потребують застосування ДНЗТ в комплексній терапії збільшується у 2 рази при збільшенні ШУФ на кожний 1 мл/кг/год і на 3,4% при зростанні віку пацієнта на 1 рік.

Застосування ТВВГФ дозволяє зменшити показник госпітальної летальності таких пацієнтів.

Уточнення впливу методів ДНЗТ і їх режимів на летальність у пацієнтів з сепсисом вимагає проведення добре організованих РКД.

ЛІТЕРАТУРА

1. Haase-Fielitz A. Genetic Polymorphism in Sepsis- and Cardiopulmonary Bypass-Associated Acute Kidney Injury / A. Haase-Fielitz, M. Haase, R. Bellomo, J. A. Kellum // *Acute Kidney Injury*. Ronco C., Bellomo R., Kellum J.A. *Contrib Nephrol. Basel, Karger* – 2007. - Vol. 156. – P. 75-91.

2. Levy M. M. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference / M. M. Levy [et al.] // *Crit Care Med.* – 2003. – Vol. 31. – P. 1250-1256.
3. Parmar A. Epidemiology of Septic Acute Kidney Injury / A. Parmar [et al.] // *Current Drug Targets.* – 2009. – Vol. 10. – P. 1169-1178.
4. Ronco C. *Critical Care Nephrology* / C. Ronco, R. Bellomo, J. A. Kellum // 2nd ed. - Saunders – 2009.
5. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients / The RENAL Replacement Therapy Study Investigators // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361. – P. 1627-1638.
6. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury / VA/NIH // *N Engl J Med.* – 2008. – Vol. 359. – P. 7–20.
7. Van Wert R. High-dose renal replacement therapy for acute kidney injury: Systematic review and meta-analysis / R. Van Wert [et al.] // *Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 38, No.5
8. Vesconi S. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury / S. Vesconi [et al.] for the DOse REsponse Multicentre International collaborative Initiative (DO-RE-MI Study Group) // *Critical Care.* – 2009. – Vol. 13. - R57 (doi:10.1186/cc7784).
9. Vincent J-L. Classification, Incidence and Outcomes of Sepsis and Multiple Organ Failure / J-L. Vincent, F. Taccone, X. Schmit // *Acute Kidney Injury*. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. *Contrib Nephrol. Basel, Karger.* – 2007. - Vol. 156. – P. 64-74.

Надійшла до редакції 10.05.11

Прийнята до друку 12.05.11