

ПРОДЛЕННАЯ «БЕСКАЛЬЦИЕВАЯ» ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИЯ У КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО С ОСТРЫМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ПОЧЕК

С. В. Колесников, А. С. Борисов, В. В. Ломиворотов

Новосибирский НИИ патологии кровообращения им. академика Е. Н. Мешалкина Минздрава России
Россия, 630055, г. Новосибирск, ул. Речкуновская, д.15, к.1

Treatment of Citrate Accumulation Using Continuous «Calcium-Free» Hemodiafiltration in a Patient with Acute Kidney Injury Undergoing Cardiac Surgery

S. V. Kolesnikov, A. S. Borisov, V. V. Lomivorotov

Academician E. N. Meshalkin Novosibirsk Research Institute of Circulation Pathology, Ministry of Health of Russia
15, 1, Rechkunovskaya Str., Novosibirsk 630055, Russia

Региональная цитратная антикоагуляция (РЦА) все чаще применяется при продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) у пациентов с острым повреждением почек (ОПП). Несмотря на появление новых протоколов РЦА, накопление цитрата остается нечастым, но тяжелым осложнением с неблагоприятным прогнозом. Традиционным лечением данного осложнения является прекращение введения цитрата, а также увеличение потока крови и диализата.

Цель клинического наблюдения: исследовать безопасность и воздействие на электролитный и кислотно-основной статус новой модальности «безкальциевой» гемодиализации у пациента с ОПП и накоплением цитрата при ПЗПТ с РЦА. Материалы и методы. Целенаправленное снижение содержания кальция в экстракорпоральном контуре достигали с помощью безкальциевого раствора «Ci-Ca Dialysate K4» преддилюционно и в качестве диализата. Для предотвращения гипофосфатемии и гипомагниемии постдилюционно применяли раствор «Multiplus K+» со скоростью 500 мл/ч. Необходимую концентрацию ионизированного кальция (0,9-1,2 ммоль/л) достигали с помощью постоянной инфузии 5% кальция хлорида со скоростью 6-12 мл/ч через отдельный доступ в центральную вену.

Результаты. Несмотря на то, что целевая концентрация кальция ($\leq 0,5$ ммоль/л) после гемофильтра была достигнута только через 16 часов, продолжительность работы экстракорпорального контура составила 23,5 часа. Концентрация общего кальция снизилась с 3,27 до 1,98 ммоль/л, другие показатели кислотно-основного баланса были полностью нормализованы.

Заклучение. «Безкальциевая» гемодиализация может быть перспективным методом лечения синдрома накопления цитрата, одновременно способствуя его элиминации и удовлетворительной антикоагуляции.

Ключевые слова: острое повреждение почек; продленная заместительная почечная терапия; безкальциевые растворы; кумуляция цитрата; кардиохирургия

Regional citrate anticoagulation (RCA) is an increasingly common technique at continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (AKI). Regardless of the new anticoagulation protocols of RCA, citrate accumulation is remaining infrequent but unfavorable complication with poor outcome. Traditional treatment of this complication includes interruption of citrate administration, as well as increasing the flow of blood and dialysate.

Objective: to evaluate safety and effects of a new modality, the continuous «calcium-free» hemodiafiltration, on electrolyte and acid-base status in a patient undergoing cardiac surgery with citrate accumulation after RCA-CRRT.

Materials and methods. Reduced level of calcium in the extracorporeal circuit has been achieved by applying calcium-free Ci-Ca Dialysate K4 solution for predilution and dialysate. To prevent hypophosphatemia and hypomagne-

Адрес для корреспонденции:

Сергей Колесников
E-mail: igdrasil03@mail.ru

Correspondence to:

Mr. Sergei Kolesnikov
E-mail: igdrasil03@mail.ru

Clinical Observation

semia 500 ml/h Multiplus K⁺ solution was administered in a postdilution mode. Desired level (0.9-1.2 mmol/L) of ionized calcium was achieved by continuous infusion of 5% calcium chloride 6-12 ml/h into a separate central vein line.

Results. Although the target level (≤ 0.5 mmol/l) of calcium after hemofilter was achieved only after 16 hours, the lifespan of the extracorporeal circuit was 23.5 hours. Total serum calcium decreased from 3.27 to 1.98 mmol/L. Other markers of acid-base balance had been fully normalized.

Conclusion. «Calcium-free» hemodiafiltration might be a promising treatment option for a citrate accumulation syndrome that ensures citrate removal and establishes satisfactory anticoagulation.

Key words: acute kidney injury, CVVHDF; calcium-free solutions; citrate accumulation; cardiac surgery

DOI:10.15360/1813-9779-2016-3-71-77

Введение

Необходимость обеспечения постоянной антикоагуляции для сохранения эффективной работы экстракорпорального контура остается наиболее «уязвимым местом» продленной заместительной почечной терапии (ПЗПТ) [4]. Региональная цитратная антикоагуляция (РЦА) является все чаще применяется при ПЗПТ у пациентов с ОПП [5, 6]. Показания к ПЗПТ с РЦА у кардиохирургических больных возникают очень часто, в частности, из-за риска послеоперационного кровотечения и индуцированной искусственным кровообращением тромбоцитопении [7].

Поступивший в системную циркуляцию цитрат обычно быстро метаболизируется в бикарбонат, главным образом в скелетных мышцах, печени и корковом веществе почек [8]. Метаболизм цитрата в цикле Кребса является аэробным, и у больных, перенесших операцию на сердце, может быть ограничен из-за дыхательной и сердечной недостаточности с низким выбросом [1].

Как сообщалось ранее, накопление (кумуляция) цитрата наблюдается вплоть до 11% процедур ПЗПТ с РЦА, являясь трудно предотвратимой и потенциально фатальной проблемой в случае позднего выявления. Ранее идентифицированными предикторами накопления цитрата установлены: оценка по SOFA более 14 баллов, предписанная доза ПЗПТ более 26 мл/кг/час, и высокий уровень печеночных ферментов в плазме крови. Кроме того, выраженность полиорганной дисфункции и низкая масса пациента также могут служить клиническими предикторами кумуляции цитрата в начале ПЗПТ с РЦА [9].

Традиционными способами преодоления синдрома накопления цитрата являются: прекращение цитратной антикоагуляции, увеличение потока диализата, ощелачивание крови и инфузия препаратов кальция. Таким образом, возникает необходимость в полном прекращении данной модальности антикоагуляции. Известно, что предилузионная методика гемодильтрации (ГДФ) снижает риск тромбоза контура в сравнении с аналогичной постдилузионной [10]. Коммерческие безкальциевые растворы «Ci-Ca Dialysate» (Fresenius), при использовании в пре-

Introduction

Requirement for continuous anticoagulation to maintain efficient work of the extracorporeal circuit remains the most vulnerable point of continuous renal replacement therapy (CRRT) [4]. Regional citrate anticoagulation (RCA) is an increasingly common technique at CRRT in critically ill patients with acute kidney injury (AKI) [5, 6]. Indications for RCA-CRRT in cardiac surgery patients arise very often due to the risk of postoperative bleeding and cardiopulmonary bypass induced thrombocytopenia [7].

When entering the blood, citrate is rapidly metabolized to bicarbonate, mainly in the liver, skeletal muscle and renal cortex [8]. Citrate metabolism in the Krebs cycle is aerobic, and in patients undergoing cardiac surgery this process may be limited due to respiratory and cardiac failure associated with a low cardiac output [1]. As previously disclosed, the citrate accumulation occurring up to 11% of patients underwent CRRT is hardly to avoid and it could represent potentially fatal problem when detected late. Previously identified predictors of citrate accumulation included SOFA score ≥ 14 , prescribed CRRT dose ≥ 26 ml/kg/h, and high plasma levels of hepatic enzymes [9]. Moreover, increased severity of organ dysfunction and low weight of a patient may serve as clinical predictors of citrate accumulation at the start of RCA-CRRT. The traditional ways to overcome the citrate accumulation includes stopping the citrate anticoagulation, increasing the flow of dialysate, blood alkalinization and infusion of calcium. Therefore, there is a need for the complete cessation for this modality of anticoagulation. It is known that predilution technique of HDF reduces the risk of thrombosis compared to similar postdilution mode [10]. Commercial calcium-free solutions Ci-Ca (Fresenius, Germany) used in predilution HDF modality capable to reduce level of calcium in the extracorporeal circuit to values that cause anticoagulation effect. Calcium-free dialysate was also capable to reduce the level of calcium in the blood. In the latter cases it is totally unnecessary to administer of the anticoagulants including citrate with correspondent risk of its accumulation. When contraindications to heparin are present, this strate-

дилюционной модальности ГДФ могут снизить концентрацию кальция в экстракорпоральном контуре до значений, вызывающих эффект гипокоагуляции. Бескальциевый диализат также способен снизить содержание кальция в крови. При этом полностью отсутствует необходимость введения антикоагулянтов, включая цитрат с соответствующим риском его накопления. При противопоказаниях к применению гепарина данная методика может иметь существенные преимущества, поскольку позволяет обеспечить как выведение цитрата из крови, так и приемлемый антикоагуляционный эффект. Мы предположили, что для того, чтобы обеспечить необходимую антикоагуляцию, необходимо поддерживать соотношение скорости потока крови/скорость преддилюции+ скорость диализата около 1:1. При этом поддержание нормального содержания ионизированного кальция в крови пациента может обеспечиваться постдилюционным раствором, включающим кальций, а также его инфузией в отдельный сосудистый доступ через центральную вену. В представленном клиническом наблюдении мы оценили безопасность и воздействие на электролитный и кислотно-основной статус новой модальности «бескальциевой» пролонгированной вено-венозной гемодиализации с использованием растворов «Ci-Ca Dialysate» в сочетании с замещением кальция в отдельный венозный сосудистый доступ.

Материал и методы

В августе 2013 года, 67-летний мужчина массой 85 кг с хронической ишемической болезнью сердца после коронарного шунтирования был госпитализирован в ОРИТ с оценкой по SOFA 14 баллов и APACHE II 28 баллов, после успешной сердечно-легочной и мозговой реанимации (11 баллов по шкале ком Глазго). Пациент получал механическую вентиляцию легких в режиме SIMV, с FiO_2 0,55. После 13 суток лечения в ОРИТ, по причине возникновения острого повреждения почек («Failure» по классификации RIFLE), была начата ПЗПТ. САД составляло 64 мм. рт. ст., проводилась инотропная поддержка допамином в дозе 4 мкг/кг/час. При инициации ПЗПТ наблюдали объемную перегрузку (по рентгенологическим данным — выраженные билатеральные смешанные застойные изменения в легких) и состояние гипокоагуляции (уровень антитромбина III 63 МЕ/мл). Индекс оксигенации на момент начала ПЗПТ составил 124 мм рт. ст. По причине повторного желудочно-кишечного кровотечения с тромбоцитопенией (58 тыс./мл) была начата ПЗПТ с антикоагуляцией цитратом. Продленную вено-венозную ГДФ с РЦА осуществляли с применением аппарата PrismaFlex (Gambro, Lundia AB) и гемофильтра из полиарилэтерсульфона HF 1000 (1,15 м², Gambro). Цитратную антикоагуляцию при ГДФ проводили с преддилюцией раствором цитрата 12 ммоль/л («Prismocitrate 10/2», Gambro) и постдилюционным замещением раствором «MultiPlus K+» (Fresenius Medical Care), содержащим магний,

gy provides significant benefits since it allows both citrate removal and acceptable anticoagulant effect. We hypothesized that in order to maintain required level of anticoagulation, it is necessary to maintain a blood flow rate/predilution+ dialysate flow ratio close to 1:1. Maintaining the level of ionized calcium can be supported by calcium-containing postdiluting solution and by its infusion into a separate port via a central vein. In presented case report, we evaluated safety and effects on electrolyte and acid-base status of a new modality that includes «calcium-free» CVVHDF using Ci-Ca solution combined with a calcium replacement in a separate port for intravenous administration.

Materials and Methods

In August 2013, a 67-year-old Caucasian man (body mass 85 kg, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score 14, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score 28) following coronary artery bypass grafting due to chronic coronary heart disease was admitted to cardiac surgery intensive care unit (ICU) after cardiopulmonary resuscitation with Glasgow Coma Scale 11. The patient has received mechanical ventilation support (SIMV), with FiO_2 0.55 and oxygen saturation 96%. After 13 days of ICU admission, due to appearance of AKI («Failure» by RIFLE) the CRRT was started. Patient was hemodynamically unstable (MAP 64 mm Hg) and required inotropic support with dopamine 4 µg/kg/h. At the time of CRRT start, we observed volume overload by X-ray examination (bilateral pulmonary congestion) and hypocoagulation status (level of antithrombin III was 63IU/mL). Respiratory index at the start of CRRT was 124.

Because of recurrent gastrointestinal bleeding and thrombocytopenia (PLT 58000/mL), the CRRT was started with citrate anticoagulation. RCA-CVVHDF was fulfilled using the Prismaflex system (Gambro, Lundia AB, Sweden) and PAES hemofilters (HF 1000, 1.15 м², Gambro, Meyzieu, France). RCA was performed by continuous veno-venous hemodiafiltration modality (RCA-CVVHDF) with a 12 mmol/L predilution citrate solution (Prismocitrate 10/2, Gambro) and postdilution replacement solution (MultiPlus K+, Gambro) with bicarbonate and phosphate. We used PrismaFlex (Gambro) as a dialysate fluid. The blood flow, dialysate/ substitute rates were matched according to a proprietary protocol (Prismocitrate 10/2, Gambro) to achieve the target values of plasma calcium (0.9–1.25 mmol/L) and calcium after the hemofilter (0.25–0.4 mmol/L). In the case of metabolic acidosis not related to citrate accumulation an additional bicarbonate solution was added to the dialysate to reach the base excess (≥ 0 mmol/L). Targeted level of calcium in plasma was achieved due to its continuous infusion at 11–22 ml/h into separate central vein (Prismaflex 6 firmware version). Venous blood samples for monitoring of ionized calcium concentrations were harvested from the dialysis tubing at sampling ports distal to hemofilter at start of CRRT and every 4 hours. Prescribed CRRT dose was nearly 40 ml/kg/hour, with considering a lower dose delivered because of self-testing and 5-minute

кальций и фосфат. В качестве диализирующего раствора использовали «PrismOcal» (Gambro). Скорость потока крови, диализата и субституата была подобрана в соответствии с модифицированным вариантом протокола Prismocitrate 10/2 для достижения целевых уровней ионизированного кальция плазмы (0,9–1,25 ммоль/л) и в контуре после гемофильтра (0,25–0,4 ммоль/л). В случае метаболического ацидоза, не связанного с накоплением цитрата, в диализат дополнительно добавляли раствор бикарбоната для достижения избытка оснований ($BE \geq 0$ ммоль/л). Целевые значения кальция плазмы поддерживали с помощью постоянной инфузии 5% кальция хлорида 11–22 мл/ч в отдельный венозный сосудистый доступ (PrismaFlex, 6 версия прошивки). Образцы венозной крови для мониторинга концентрации ионизированного кальция забирали из специальных портов для набора проб дистальнее (после) гемофильтра в начале ПЗПТ и каждые 4 часа. Предписанная доза РЦА-ПЗПТ составляла около 40 мл/кг/час с учетом более низкой доставленной дозы, вследствие самотестирования прибора и 5-минутных перерывов ПЗПТ для сбора анализов крови. При снижении скорости цитрата и диализата дозу ПЗПТ корректировали увеличением постдилюции. Ежедневно проводили оценку электролитов крови (Ca^{2+} , Mg^{2+}), фосфора, показателей коагуляции (ACT) и развернутого общего анализа крови. Гипомагниемии предотвращали посредством добавления магния сульфата (2,5–4 г/сутки) в постдилюционный раствор.

После 13 суток ПЗПТ восстановления функции почек отмечено не было, наблюдали персистирующую анурию. Кроме того, несмотря на относительно низкую дозу цитрата (2,8 ммоль/л крови) у пациента появились признаки его накопления. В качестве суррогатных маркеров цитратной кумуляции использовали: кальциевый индекс ($\geq 2,6$), метаболический ацидоз ($BE \leq -6$ ммоль/л), анионный пробел (≥ 3 ммоль/л).

На фоне продленной ВВГДФ с цитратной антикоагуляцией кальциевый индекс составлял 3,27; $BE - 13,2$ ммоль/л и анионный пробел — 15,7 ммоль/л. Цитратная антикоагуляция была немедленно прекращена; дополнительно увеличены скорость потока диализата 2-хкратно, скорость потока крови — в 1,7 раза. Начали инфузию соды в отдельную венозную линию для купирования метаболического ацидоза. Через 3 часа ПЗПТ без антикоагуляции зарегистрировали признаки прогрессирующего тромбоза контура, кровь из него была возвращена пациенту.

С учетом гиперкоагуляции и необходимости купирования накопления цитрата, была начата «бескальциевая» гемодиализация. С помощью добавления 4% бикарбоната натрия 100 мл в растворы «Ci-Ca Dialysate K4» (Fresenius) концентрация бикарбоната в растворе увеличена с 20 до 30 ммоль/л, а натрия — с 133 до 143 ммоль/л. Начальная скорость потока крови составляла 70 мл/мин; скорость преддилюционного раствора/ диализата составляла по 1800 мл/ч (безкальциевые растворы). Для предотвращения гипофосфатемии и гипомагниемии постдилюционно назначали диализирующий раствор «Multiplus K+ 4» 500 мл/час. Целевую концентрацию ионизированного кальция плазмы (0,9–1,2 ммоль/л) достигали с помощью непрерывной инфузии 5% кальция хлорида (6–11 мл/час) через отдельный катетер в

interruptions to collect samples for analyses. If lower citrate and dialysate flow required, CRRT doses were corrected by increasing the post-dilution. Serum electrolytes (Ca^{2+} , Mg^{2+}), phosphorus, coagulation parameters (ACT) and complete blood count were assessed on a daily basis. Hypomagnesemia has been prevented by magnesium sulfate supplementation (2.5–4 g/daily) of a post-dilution solution. After 2 weeks of CRRT, there was no recovery of renal function (anuria persisted).

Despite the relatively low dose of citrate (2.8 mmol/l blood), the patient showed signs of citrate accumulation. Possible causes of citrate accumulation could be respiratory failure and concomitant hepatic dysfunction. As a surrogate marker of citrate accumulation, we used calcium index (≥ 2.6), progressive metabolic acidosis ($BE \leq -6$ mmol/L), and increased anion gap (≥ 3 mmol/l).

On the background of RCA-CVVHDF, the value of calcium index was 3.27, $BE - 13.2$ mmol/L and anion gap 15.7 mmol/L. Citrate anticoagulation was discontinued immediately; in addition dialysate flow was 2-fold increased, blood flow rate was increased 1.7-fold. To relief from the metabolic acidosis bicarbonate infusion was launched in separate venous line. After 3 hours of anticoagulation-free CRRT the signs of progressive circuit thrombosis appeared, and the blood was returned to the patient. Taking into account the hypercoagulation state and the need to relief from citrate accumulation, «calcium-free» hemodiafiltration was launched. By adding 100 ml of 4% sodium bicarbonate solution in Ci-Ca Dialysate K4 (Fresenius Medical Care) the bicarbonate normalization from 20 to 30 mmol/L was performed, and sodium concentration was increased from 133 to 143 mmol/L. Initial blood flow rate was 80 ml/min and the pre-dilution/dialysate flow rate was set up at 1800 ml/h (both solution were calcium-free). To prevent hypophosphatemia and hypomagnesemia, 500 ml/h Multiplus K+ 4 (Fresenius Medical Care) dialysate was administered in the post-dilution mode. Desired level (0.9–1.2 mmol/L) of ionized calcium was achieved by continuous infusion of 5% calcium chloride at 6–11 ml/h into a separate central vein line (table 1). Flow rate of calcium-free solutions were not changed although technically it was possible.

To achieve anticoagulation, calcium level at hemofilter was empirically set up to the level approximately twice lower than one in plasma (≤ 0.5 mmol/L). Changes of calcium concentrations (total, plasma (ionized) and after the filter) are presented in the Fig. 1.

Although the targeted level of calcium after the hemofilter could be achieved only after 16 hours, the lifespan of the extracorporeal circuit was 23.5 hours. Total serum calcium decreased from 3.27 to 1.98 mmol/L, other markers of acid-base balance were normalized. During «calcium-free» hemodiafiltration the ionized calcium level was remained within the reference values. No episodes of hypotension and cardiac arrhythmias have been reported.

Results and Discussion

Due to some circumstances, cardiac surgery patients with AKI experience contraindications to heparin and citrate anticoagulation. Clinical protocols on RCA-CVVHDF, RCA-CVVHF (PrismaFlex), and RCA-CVVHD (multiFiltrate) clinical use in high

Параметры продленной вено-венозной гемодиализации с региональной цитратной антикоагуляцией и «бескальциевой» у больного с острым повреждением почек после кардиохирургического вмешательства. RCA-CVVHDF and «calcium-free»-CVVHDF settings in patient with AKI scheduled cardiac surgery.

Settings of CRRT	RCA-CVVHDF	CF-CVVHDF
Blood flow rate (Qb) (ml/min)	100	70
Citrate flow rate (12 mmol/l, predilution mode) (ml/h)	1400	—
Predilution flow rate (Ca-free solution) (ml/h)	—	1800
Dialysate flow rate (ml/h) ¹	1400	1800
Postdilution flow rate (Ca-containing solution) (ml/h)	250	500
Ratio of Predilution + Dialysate/Blood volume (ml/min)	0.46	0.85
Calcium flow rate, average (ml/h)	12.7	8.5
Prescribed dialysis dose (ml/kg/h)	35.9	48.2
Fluid removal rate (ml/h) ²	100	100

Примечание: Settings of CRRT — параметры продленной заместительной почечной терапии; RCA — региональная цитратная антикоагуляция; CF- «бескальциевая»; CVVHDF — продленная вено-венозная гемодиализация; Blood flow rate (Qb) (ml/min) — скорость потока крови (мл/мин); Citrate flow rate (mmol/l, predilution mode) (ml/h) — скорость потока цитрата (ммоль/л, преддилюция) (мл/ч); Predilution flow rate (Ca-free solution) — скорость преддилюционного раствора (бескальциевый раствор); Dialysate flow rate — скорость потока диализата; Postdilution flow rate (Ca-containing solution) — скорость постдилюционного раствора (Ca-содержащий раствор); Ratio of Predilution + Dialysate/Blood volume (ml/min) — соотношение суммы скорости преддилюции + диализата и скорости потока крови (мл/мин); Calcium flow rate, average (ml/h) — средняя скорость потока кальция (мл/ч); Prescribed dialysis dose (ml/kg/h) — назначенная доза заместительной почечной терапии (мл/кг/ч); Fluid removal rate (ml/h) — скорость ультрафильтрации (мл/ч). ¹ — не содержащий Ca²⁺; ² — Изменяемая в соответствии с клиническими потребностями.

Note: CRRT — continuous renal replacement therapy; RCA-CVVHDF — «Regional Citrate Anticoagulation» — Continuous Venous Hemodiafiltration; CF-CVVHDF — «Calcium-Free»-Continuous Venous Hemodiafiltration; AKI — acute kidney injury; ¹ — In CF-CVVHDF modality not containing Ca²⁺; ² — Modified according to clinical needs.

центральной вене (таблица). Скорость потока бескальциевых растворов не изменяли, но технически это было возможно.

Для достижения антикоагуляции концентрация кальция в контуре после гемофильтра была эмпирически установлена примерно в 2 раза ниже, чем в плазме ($\leq 0,5$ ммоль/л). Изменения концентрации общего, плазменного (ионизированного) кальция и концентрации кальция после фильтра отражены на рисунке.

Несмотря на то, что целевая концентрация кальция после гемофильтра была достигнута только через 16 часов, продолжительность работы экстракорпорального контура составила 23,5 часа. Концентрация общего кальция снизилась с 3,27 до 1,98 ммоль/л, другие показатели кислотно-основного баланса были полностью нормализованы. Во время проведения «бескальциевой» гемодиализации содержание ионизированного кальция оставалось в пределах целевых значений. Никаких эпизодов артериальной гипотензии и аритмии отмечено не было. После купирования накопления цитрата был продолжен продленный гемодиализ (multiFiltrate, Fresenius) с антикоагуляцией цитратом, закончившийся разрешением ОПП и восстановлением функции почек.

Результаты и обсуждение

Вследствие ряда обстоятельств у кардиохирургических пациентов с ОПП могут возникать противопоказания к обоим наиболее часто используемым антикоагулянтам — гепарину и цитрату. Внедренные в нашей клинике протоколы ПВВГДФ и ПВВГФ с РЦА (PrismaFlex), а также ПВВГД с РЦА (multiFiltrate) у пациентов с вы-

bleeding risk patients allowed to adapt CRRT to the needs of critically ill patients with AKI. However, continuing bleeding and thrombocytopenia restrict patients from prescription of anticoagulants, as well concomitant hepatic and cardiopulmonary failure can limit the citrate infusion. Citrate accumulation is uncommon but severe complication of RCA-CRRT, and according to several studies, increased citrate may serve as a predictor of in-hospital death [9, 11]. Difficulties with the correct assessment of volemia and volume overloading are common in cardiac surgery patients [2, 3]. Thence, the respiratory index may be an early indirect predictor of citrate accumulation.

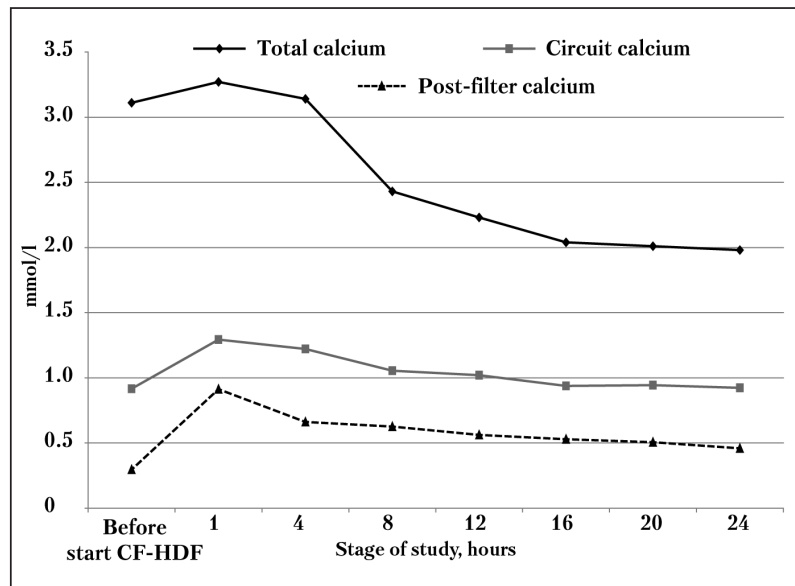
In our study, an alternative method for elimination of citrate accumulation leading to increased functionality of a contour compared to no-anticoagulation CRRT was proposed. Calcium is considered as an important element of blood coagulation, and controlled hypocalcemia in extracorporeal contour might be supported by citrate or solutions with no calcium. Technically, the application of calcium-free solutions in pre-dilution and dialysate mode and keeping the normal levels of other ions resulted in achievement of the desired level of anticoagulation. Furthermore, the focus on a calcium index contributed to reduce the level of calcium-citrate complexes and abrogate citrate intoxication. By our observation, both theoretical and practical possibilities to develop anticoagulation for CRRT based on the principle of reducing the calcium level in the extracorporeal circuit using calcium-free solutions were successfully tested. Method demonstrated capability to control

Clinical Observation

соким риском кровотечения позволили адаптировать ПЗПТ к потребностям больных с ОПП. Тем не менее, продолжающееся кровотечение и тромбоцитопения ограничивают применение не прямых антикоагулянтов, а сопутствующая печеночная и сердечно-легочная недостаточность могут лимитировать применение цитрата. Кумуляция цитрата является нечастым, но тяжелым осложнением ПЗПТ с РЦА, и согласно некоторым исследованиям может служить предиктором госпитальной летальности [9, 11]. Сложность корректной оценки волеими, и «объемная перегрузка» нередко встречаются у кардиохирургических пациентов [2, 3]. Поэтому индекс оксигенации может служить ранним непрямым предиктором накопления цитрата.

В нашей работе предложен альтернативный метод устранения накопления цитрата, ведущий к увеличению продолжительности функционирования контура, в сравнении с ПЗПТ без применения антикоагулянтов. Кальций является одним из важнейших элементов свертывающей системы крови, поэтому управляемая гипокальциемия в экстракорпоральном контуре может обеспечиваться цитратом или бескальциевыми растворами. Применение бескальциевых растворов в предилуции и диализате при нормальном содержании остальных ионов способствовало необходимой гипокоагуляции и позволило снизить уровень цитратно-кальциевых комплексов, купировать цитратную интоксикацию. Показана теоретическая и практическая возможность разработки методики антикоагуляции для ПЗПТ, основанной на принципе снижения уровня кальция в экстракорпоральном контуре с использованием бескальциевых растворов. Применение указанного метода обеспечило контролируемую гипокальциемию в экстракорпоральном контуре на уровне гемофильтра, кальций плазмы при этом оставался нормальным. Кроме того, методика предупреждает негативные последствия использования гепарина и цитрата.

Метод «бескальциевой» гемодильтрации, разработанный для лечения синдрома накопления цитрата, позволяет эффективно купировать это серьезное осложнение, обеспечивая удовлетворительную «продолжительность жизни» контура. Более того, благода-



Динамика концентрации кальция при «бескальциевой» гемодильтрации на фоне накопления цитрата.

Dynamics of calcium levels during «calcium-free» hemodiafiltration against the background citrate accumulation.

Примечание. before start CF-HDF — до начала «бескальциевой» гемодильтрации; hour — час; Total calcium — общий кальций; Circuit calcium — ионизированный кальций; Post-filter calcium — кальций после гемофильтра; mmol/l — ммол/л; Stage of study, hours — этапы исследования, часы.

hypocalcaemia at hemofilter, while blood levels of calcium remained within the normal values. Furthermore, the use of the method might be helpful to avoid the potential negative effects of heparin and citrate.

Methodology of «calcium-free» hemodiafiltration adopted in our center to treat citrate accumulation, allows to abrogate this serious complication by providing a satisfactory lifespan of circuit. Moreover, due to normalization of ion content, this method allowed to maintain an appropriate buffer and electrolyte balances in the absence of disturbances of acid-base equilibrium. Finally, the advantages related to the optimal acid-base correction and prevention of disorders caused by RCA, can potentially improve the safety of CRRT in critically ill patients with the organs lesions involved in citrate metabolism.

Conclusion

«Calcium-free» HDF is a promising treatment of patients with citrate accumulation syndrome, while simultaneously ensuring both the citrate removal and satisfactory anticoagulation.

ря нормализации ионного контента, этот метод способствовал поддержанию необходимого буферного и электролитного баланса, предотвращая расстройства кислотно-основного эквили-

бриума. В целом, преимущества, связанные с оптимизацией кислотно-основного состояния и предотвращение обусловленных цитратной антикоагуляцией осложнений, способны повысить безопасность проведения ПЗПТ с РЦА у пациентов с поражением органов, вовлеченных в метаболизм цитрата.

Литература

1. Колесников С.В., Борисов А.С., Корнилов И.А., Ломиворотов В.В. Постоянная заместительная почечная терапия с экстракорпоральной мембранной оксигенацией в кардиохирургии. *Общая реаниматология*. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>
2. Мороз Г.Б., Фоминский Е.В., Шилова А.Н., Караськов А.М., Корнилов И.А., Пустоветова М.Г., Ломиворотов В.В. Влияние целенаправленной терапии различными инфузионными средами на содержание внесосудистой воды легких у кардиохирургических больных. *Общая реаниматология*. 2015; 11 (3): 54–64. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64>
3. Паромов К.В., Ленкин А.И., Кузьков В.В., Киров М.Ю. Целенаправленная оптимизация гемодинамики в периперационном периоде: возможности и перспективы. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2014; 3: 59–66.
4. Hafner S., Stahl W., Fels T., Träger K., Georgieff M., Wepler M. Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: impact on clinical and economic aspects-an observational study. *J. Intensive Care*. 2015; 3 (1): 35. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0102-7>. PMID: 26229685
5. Stucker F., Ponte B., Tataw J., Martin P., Wozniak H., Pugin J., Saudan P. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2015; 19: 91. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0822-z>. PMID: 25881975
6. Shum H., Chan K., Yan W. Regional citrate anticoagulation in predilution continuous venovenous hemofiltration using Prismocitrate 10/2 solution. *Ther. Apher. Dial.* 2012; 16 (1): 81–86. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01001.x>. PMID: 22248200
7. Pouplard C., Regina S., May M., Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia: a frequent complication after cardiac surgery. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007; 100 (6–7): 563–568. PMID: 17893639
8. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009; 2 (6): 439–447. <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfp136>. PMID: 25949376
9. Nurmohamed S., Jallah B., Verloet M., Yldirim G., ter Wee P., Groeneveld A. Continuous venovenous haemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-89>. PMID: 23597045
10. Link A., Klingele M., Speer T., Rbah R., Pöss J., Lerner-Gräber A., Fliser D., Böhm M. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit. Care*. 2012; 16 (3): R97. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11363>. PMID: 22643456
11. Khadzhyrov D., Schelter C., Lieker I., Mika A., Staeck O., Neumayer H., Peters H., Slowinski T. Incidence and outcome of metabolic disturbances consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J. Crit. Care*. 2014; 29 (2): 265–271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2013.10.015>. PMID: 24360392

Поступила 15.02.16

Заключение

Таким образом, «бескальциевая» ГДФ является перспективным методом лечения синдрома накопления цитрата, одновременно способствуя его элиминации и удовлетворительной антикоагуляции.

References

1. Kolesnikov S.V., Borisov A.S., Kornilov I.A., Lomivorotov V.V. Postoyannaya zamestitelnaya pochchnaya terapiya s ekstrakorporalnoy membrannoy oksigenatsiei v kardiokhirurgii. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Continuous renal replacement therapy and extracorporeal membrane oxygenation in cardiac surgery. *General Reanimatology*]. 2014; 10 (3): 75–84. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2014-3-75-84>. [In Russ.]
2. Moroz G.B., Fominsky E.V., Shilova A.N., Karaskov A.M., Kornilov I.A., Pustovetova M.G., Lomivorotov V.V. Vliyaniye tselenapravlennoy terapii razlichnymi infuzionnymi sredami na soderzhanie vneshnosudistoy vody legkikh u kardiokhirurgicheskikh bolnykh. *Obshchaya Reanimatologiya*. [Impact of goal-oriented therapy with different infusion media on pulmonary extravascular water levels in cardiac surgery patients. *General Reanimatology*]. 2015; 11 (3): 54–64. <http://dx.doi.org/10.15360/1813-9779-2015-3-54-64>. [In Russ.]
3. Paromov K.V., Lenkin A.I., Kuzkov V.V., Kirov M.Yu. Tselenapravlennoy optimizatsiya gemodinamiki v perioperatsionnom periode: vozmozhnosti i perspektivy. [Goal-oriented optimization of hemodynamics during perioperative period: opportunities and future perspectives]. *Patologiya Krovoobrashcheniya i Kardiokhirurgiya*. 2014; 3: 59–66. [In Russ.]
4. Hafner S., Stahl W., Fels T., Träger K., Georgieff M., Wepler M. Implementation of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation on a surgical and trauma intensive care unit: impact on clinical and economic aspects-an observational study. *J. Intensive Care*. 2015; 3 (1): 35. <http://dx.doi.org/10.1186/s40560-015-0102-7>. PMID: 26229685
5. Stucker F., Ponte B., Tataw J., Martin P., Wozniak H., Pugin J., Saudan P. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Crit. Care*. 2015; 19: 91. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0822-z>. PMID: 25881975
6. Shum H., Chan K., Yan W. Regional citrate anticoagulation in predilution continuous venovenous hemofiltration using Prismocitrate 10/2 solution. *Ther. Apher. Dial.* 2012; 16 (1): 81–86. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01001.x>. PMID: 22248200
7. Pouplard C., Regina S., May M., Gruel Y. Heparin-induced thrombocytopenia: a frequent complication after cardiac surgery. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2007; 100 (6–7): 563–568. PMID: 17893639
8. Davenport A., Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009; 2 (6): 439–447. <http://dx.doi.org/10.1093/ndtplus/sfp136>. PMID: 25949376
9. Nurmohamed S., Jallah B., Verloet M., Yldirim G., ter Wee P., Groeneveld A. Continuous venovenous haemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study. *BMC Nephrol.* 2013; 14: 89. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-89>. PMID: 23597045
10. Link A., Klingele M., Speer T., Rbah R., Pöss J., Lerner-Gräber A., Fliser D., Böhm M. Total-to-ionized calcium ratio predicts mortality in continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation in critically ill patients. *Crit. Care*. 2012; 16 (3): R97. <http://dx.doi.org/10.1186/cc11363>. PMID: 22643456
11. Khadzhyrov D., Schelter C., Lieker I., Mika A., Staeck O., Neumayer H., Peters H., Slowinski T. Incidence and outcome of metabolic disturbances consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *J. Crit. Care*. 2014; 29 (2): 265–271. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2013.10.015>. PMID: 24360392

Submitted 15.02.16