



**Заместительная почечная  
терапия у больных в  
критическом состоянии**

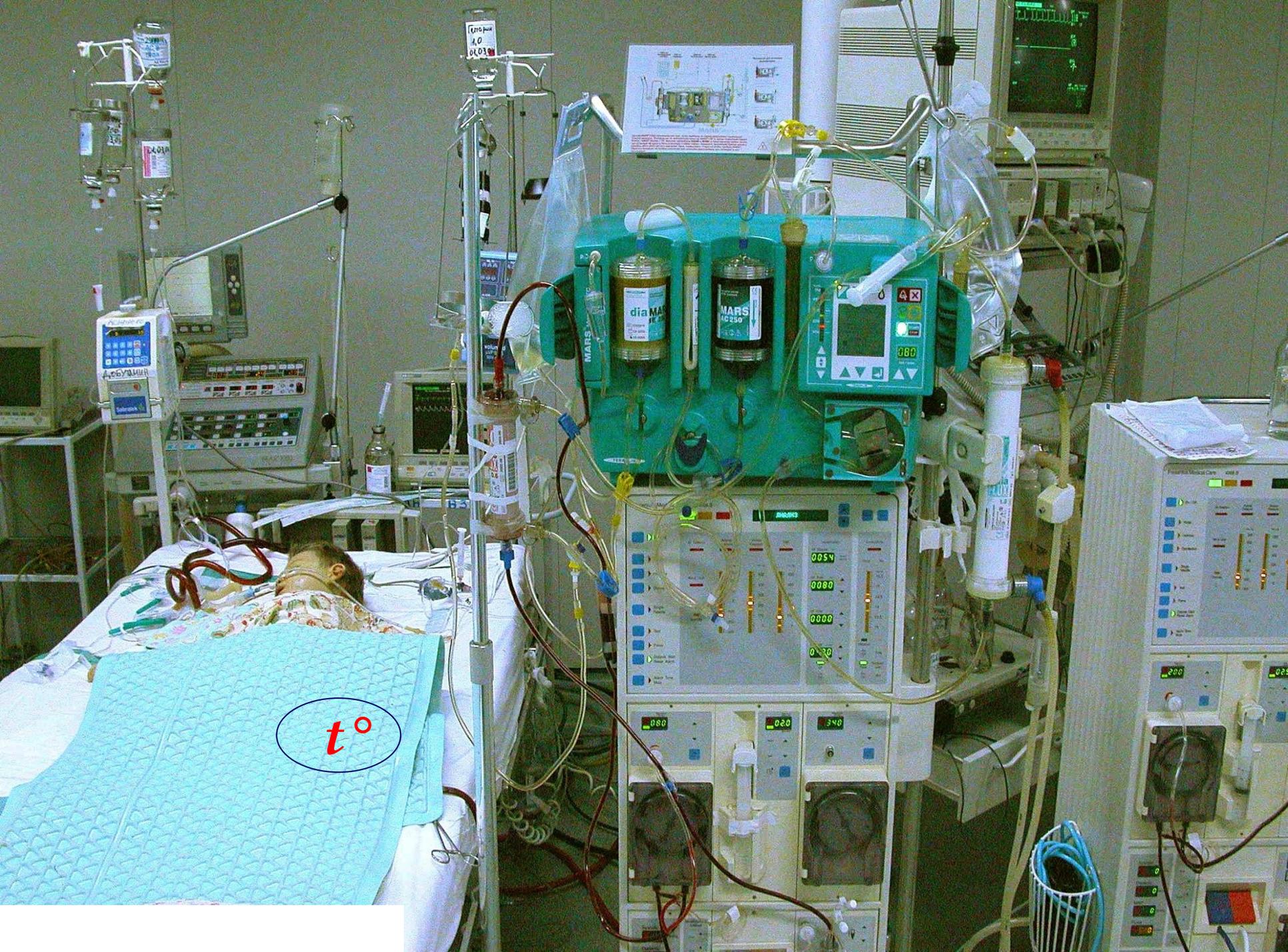
**д.м.н. Л.С. Бирюкова**

# Определение критического состояния

**«...состояние больного, при котором наблюдаются расстройства физиологических функций и нарушения деятельности отдельных систем, которые не могут спонтанно корригироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения».**

**Bone R.C. 1996**

*Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med.*

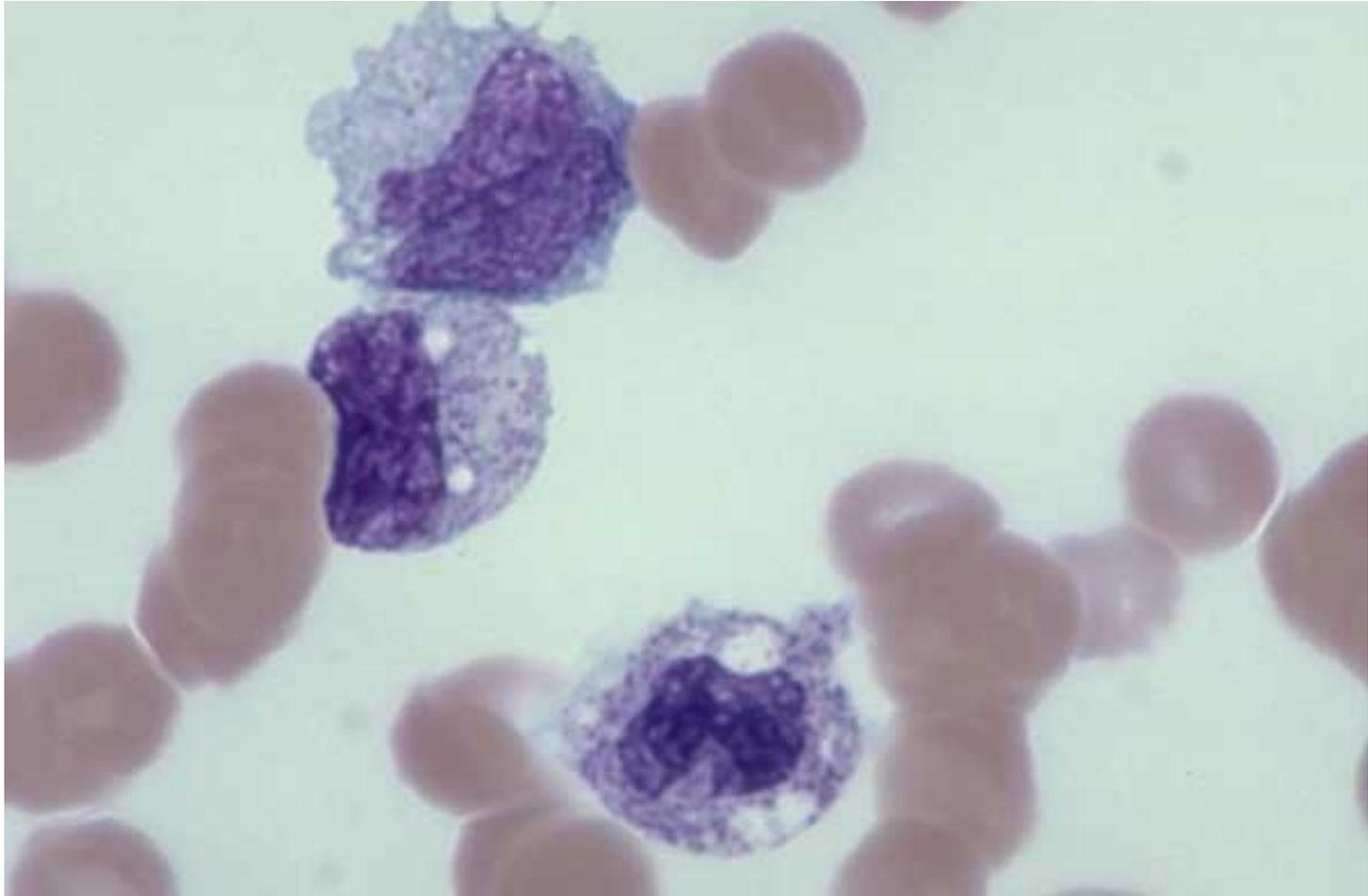


$t^{\circ}$

# Иницирующий фактор развития системной воспалительной реакции



# Активированный макрофаг



# **Универсальные ключевые этапы развития синдрома системной воспалительной реакции**

- **Индукционная фаза**
- **Каскадная фаза**
- **Фаза вторичной аутоагрессии**
- **Фаза полиорганной недостаточности**

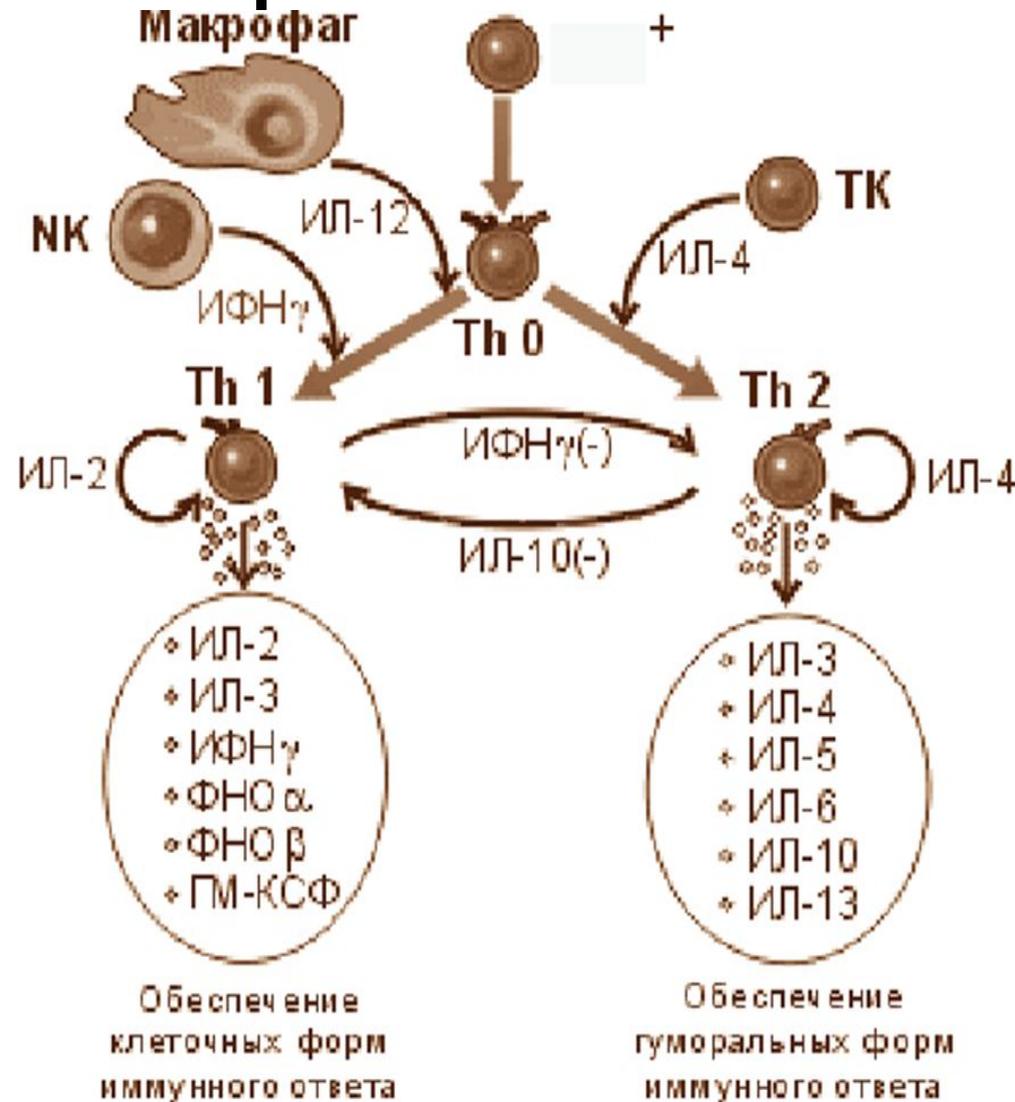
# Индукционная фаза

В результате локального взаимодействия организма человека и инфекционного агента формируется местная контролируемая воспалительная реакция.



# Каскадная фаза

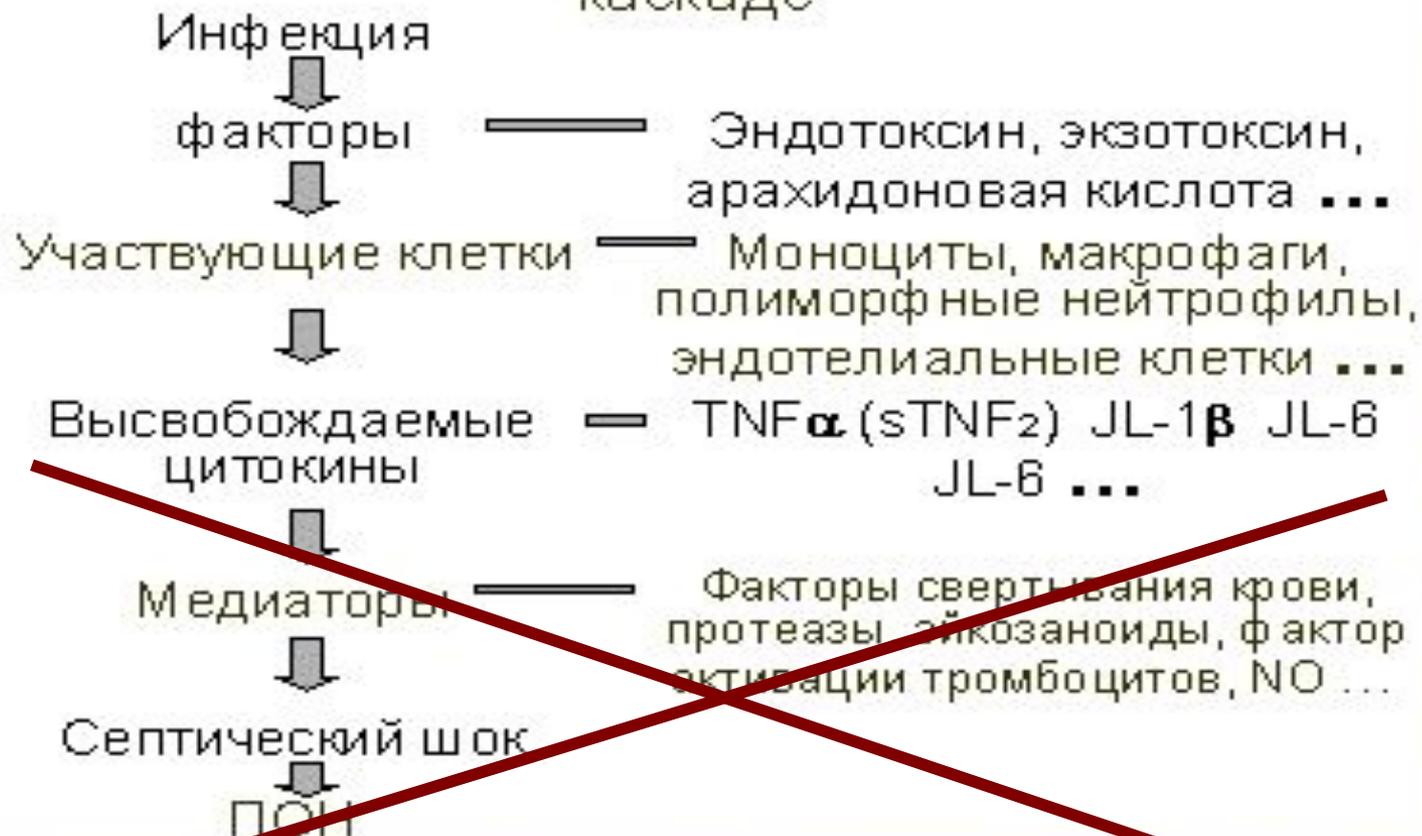
При продолжении действия инфекционного агента и поступления токсинов и медиаторов в системную циркуляцию запускается каскадный механизм активации медиаторов воспаления и формируется системная воспалительная реакция.



## Элементы, участвующие в септическом каскаде



## Элементы, участвующие в септическом каскаде



# Противовоспалительные медиаторы



**ИЛ- 4,  
ИЛ-10,  
ИЛ-11,  
ИЛ-13**

Мононуклеарные фагоциты, Т-лимфоциты,  
тучные клетки, эозинофилы, стромальные  
фибробласты .....

# Гармония

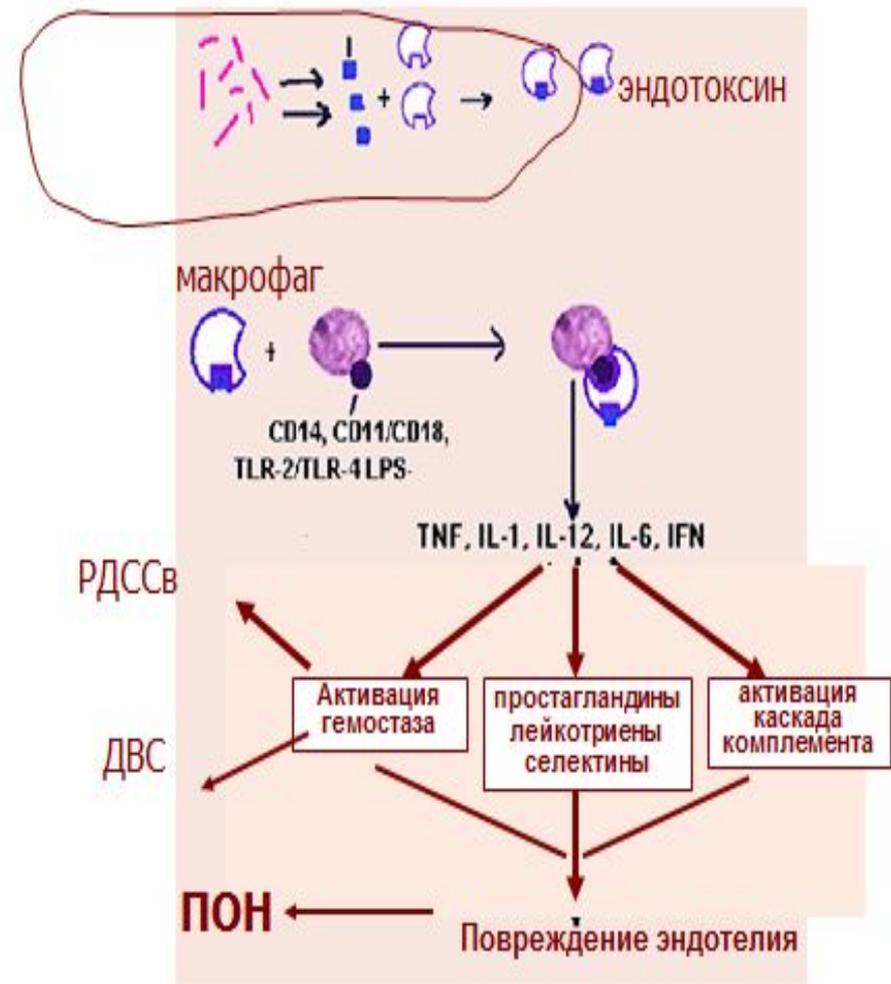


«Какофония» иммунологических шумов во внутренней среде и сохранение этой «какофонии» нарушает способность хозяина адаптироваться к стрессу.



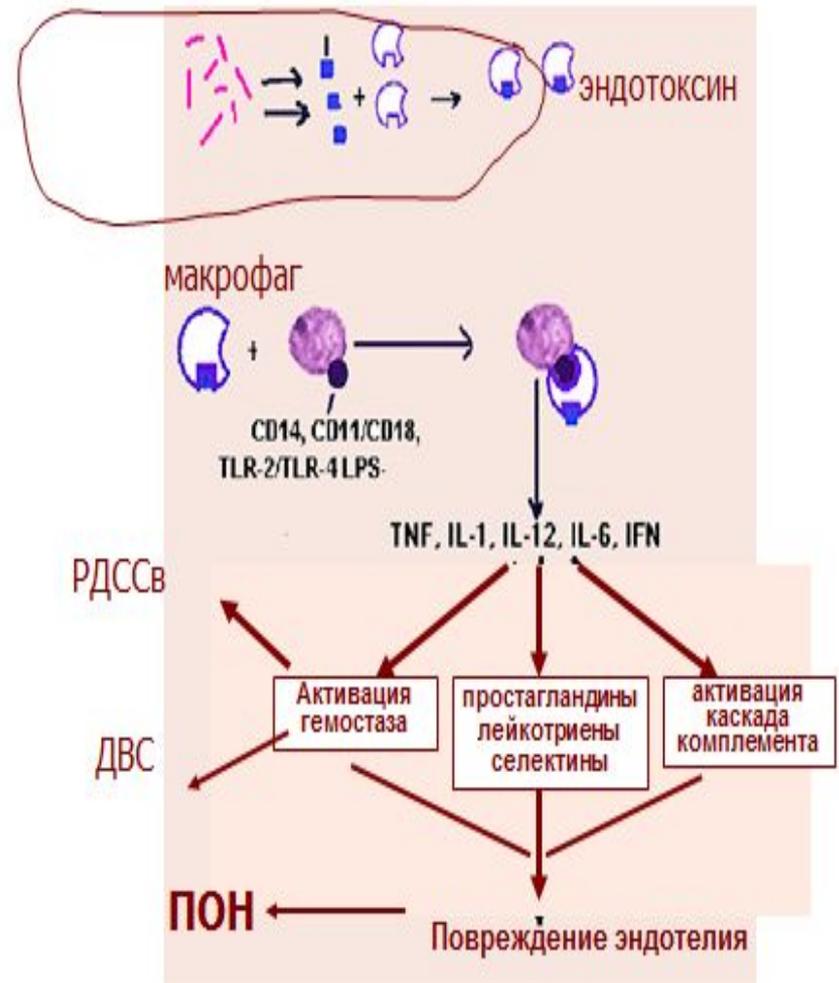
# Фаза вторичной аутоагрессии

Накопление воспалительных медиаторов в системном кровотоке нарушает баланс про- и противовоспалительных агентов. Избыточная выработка цитокинов стимулирует синтез естественных медиаторов воспаления, таких как эйкозаноиды, брадикинин, оксид азота и др.



# Фаза вторичной аутоагрессии

Под действием фактора активации тромбоцитов, ингибитора активатора плазминогена, цитокинов, активируются факторы свертывания крови, что приводит к нарушению микроциркуляции, тромбообразованию и синдрому ДВСк

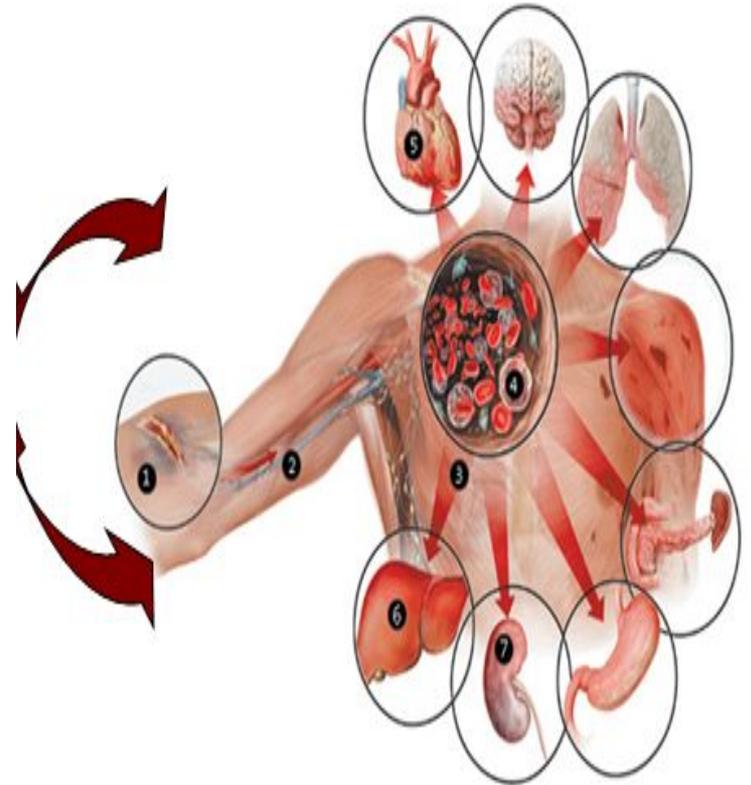


- Как и во многих других серьезных ситуациях в жизни, «слишком много» может оказаться вредным, а «слишком мало» — недостаточным. Это справедливо и для воспалительного и противовоспалительного ответа, которые при определенных величинах являются благоприятными, но оставаясь вне контроля, приносят вред.
- Эти категории являются выражением крайностей — хаотических, непредсказуемых и плохо контролируемых: у некоторых больных с тяжелыми травмами развивается SIRS с органной недостаточностью, в то время как у других никакого прогрессирования системного ответа не происходит.

***Ваша бабушка, может быть, права — гены играют роль во всем.***

# Фаза ПОН

- Нарушение центральной гемодинамики, микроциркуляции
- Уменьшение ОЦК,
- Ишемические и реперфузионные повреждения



**Формируется дисфункция органов и ПОН**

« Принципиальная особенность реанимационных пациентов заключается в том, что ОПП у них практически не встречается без других органических дисфункций».

*Chang Y.F. et al. Nephrol. Dial. Transpl. 2005; 20 (9).*

# Причины летальных исходов

- Сепсис,
- легочно-сердечная недостаточность,
- церебральное повреждение,
- печеночная недостаточность,
- абдоминальные катастрофы,
- отмена ЗПТ при безнадежном прогнозе

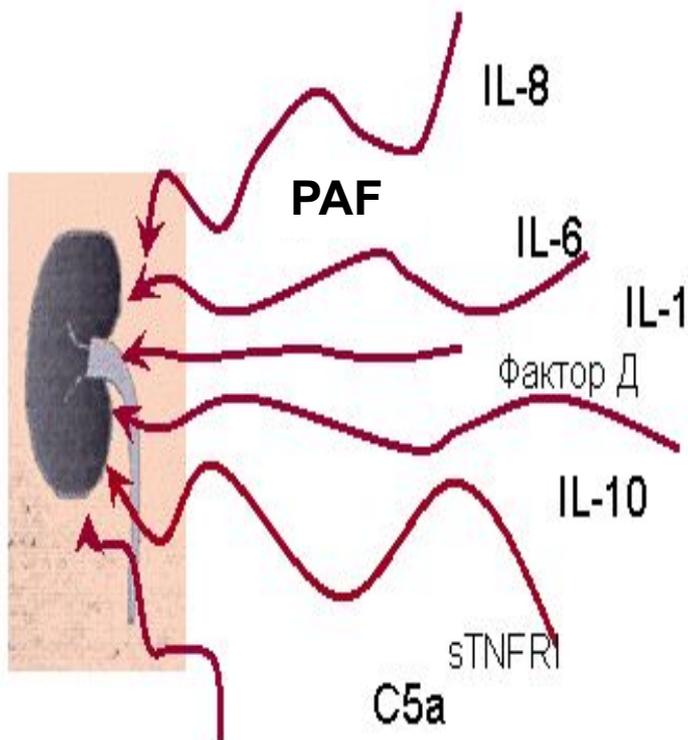
*Bell et al. Nephrol. Dial. Transplant. 2005; 9.*

Bestoso J.T et al. , Critical Care Nephrology

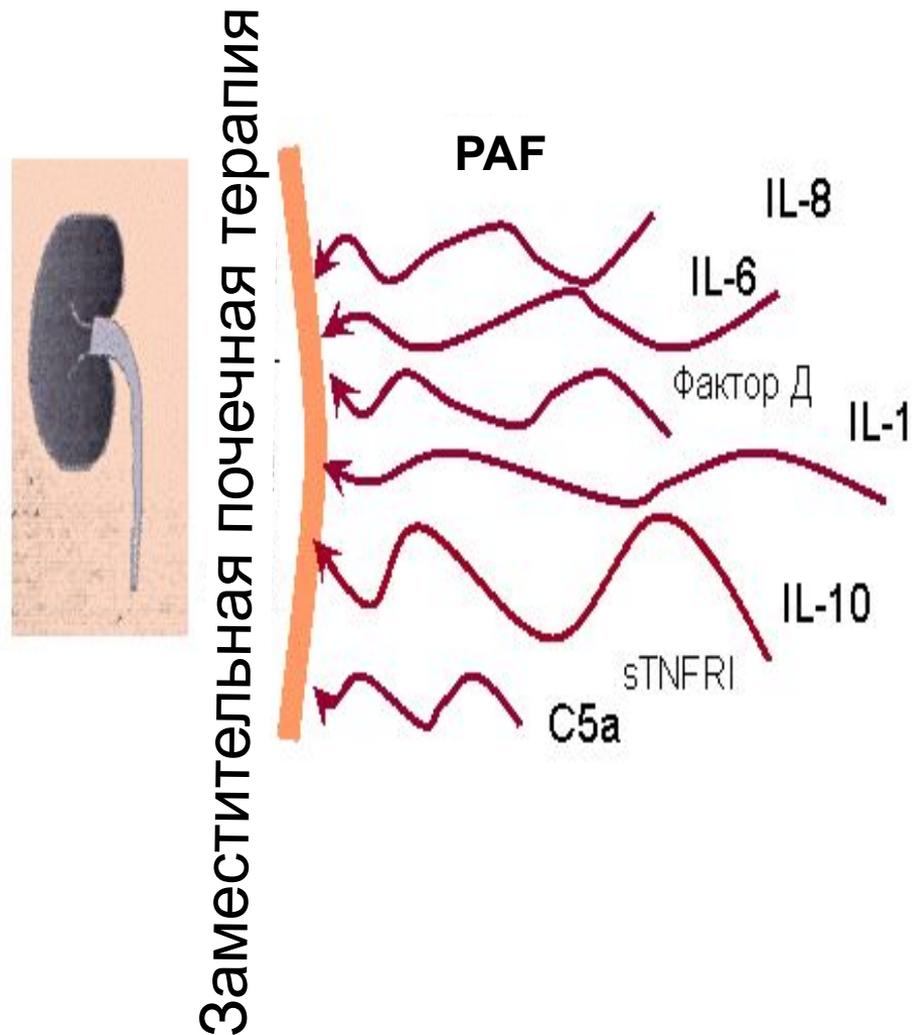
ELSEVIER 2010.Palevsky P.M. Crit Care. 2007; 11(6).

- **E.R. Maher, K.N. Robinson, 1989**
- **B.K. Kramer, A. Pickert, C.Hohmann, 1992**
- **A. Davenport, E.J. Will, 1993**
- **R.D.Swartz, J.M. Messana,1999**

Терапия сепсиса:  
нужна магическая защита ?



Терапия сепсиса:  
нужна магическая защита !!!



**ГЛПС,**

**сепсис**

**лептоспиро**

**з**

**гепатиты**

**ГУС**

**отравлени  
я**

**панкреонекроз**

**перитонит**

**HELLP-синдром**

**цитостатическая болезнь**

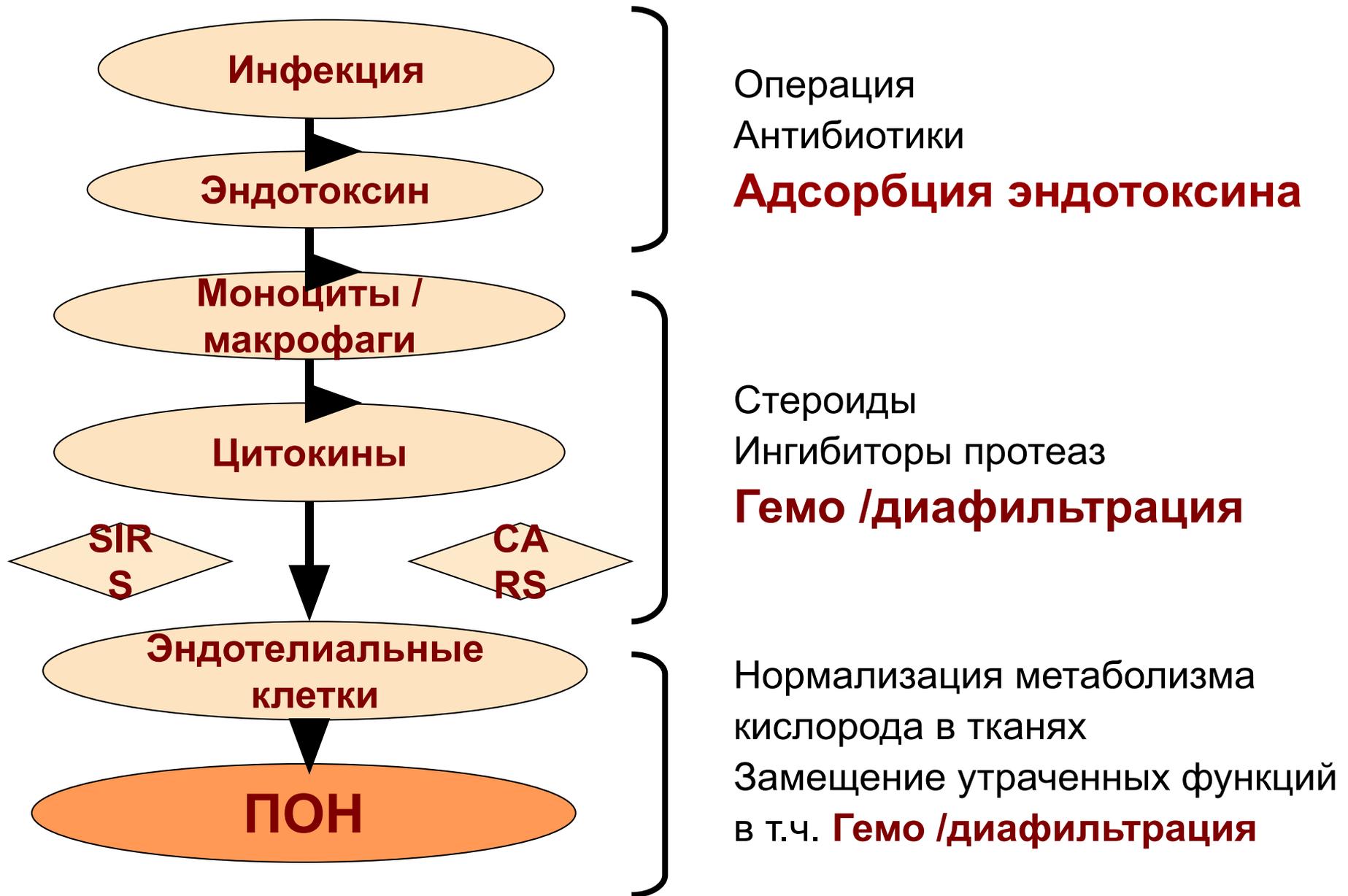
**ожоговая  
болезнь**

**кардиохирургические операции**



**ЗПТ**

# Лечебные мероприятия при синдроме острого воспаления



# Последствия острого уремического состояния «уремическая интоксикация»

- Метаболические нарушения (углеводного, жирового, белкового обмена)
- Эндокринные нарушения (инсулинрезистентность, гиперпаратиреоз)
- Метаболический ацидоз

## **Последствия повреждения почек (индукция провоспалительного статуса)**

- Увеличение высвобождения и снижение катаболизма цитокинов
- Активация иммунокомпетентных клеток
- Высвобождение гуморальных факторов, запускающих органные нарушения

## **Последствия заместительной почечной терапии**

- Гемодинамические факторы
- Потери нутриентов (аминокислот, антиоксидантов)
- Активация белкового катаболизма

## Белково-энергетические потери

- Генерация мочевины в течение суток  
600-800 ммоль = **150 –180** г белка
- Потери аминокислот в процессе ЗПТ **30-40** г
- Катаболизм белка, обусловленный процедурой  
**15 –20г.**

Всего: **190 – 240** г

Это соответствует более, чем 3г/кг массы

Энергоносителей требуется **3400— 6840г/сут.**

- **Патогенетическое обоснование ЗПТ, как полиорганной поддержки, доказано многими исследователями, хотя нуждается в решении ряда вопросов в аспекте оптимальных технологий**

# Инициация ЗПТ

- Немедленно,
- через несколько часов,
- Завтра



Конкретизированные «пороговые точки»

**KDIGO 2012**

# Лечебные мероприятия KDIGO 2012

## Стадии ОПП и мероприятия

Риск

1

2

3

Отменить по возможности все нефротоксичные агенты

Восстановить ОЦК и перфузионное давление

Установить мониторинг гемодинамики

Мониторинг Scr и количества мочи

Избегать гипергликемии

Выбирать альтернативу рентгеноконтрастным процедурам

**Неинвазивные диагностические исследования**

**Обсуждаются инвазивные исследования**

**Изменить дозы препаратов**

**Обсудить метод ЗПТ**

« Принципиальная особенность реанимационных пациентов заключается в том, что ОПП у них практически не встречается без других органических дисфункций».

*Chang Y.F. et al. Nephrol. Dial. Transpl. 2010; 20 (9).*

# Показания к ЗПТ

- Почечные
- Внепочечные

# Почечные показания к ЗПТ

- Необструктивная олиго/анурия
- **Жизненно угрожающие водно-электролитные нарушения**
- Декомпенсированный метаболический ацидоз
- Объемная перегрузка
- Прогрессирующая азотемия
- Клинические проявления уремии (перикардит, энцефалопатия, нейропатия, миопатия, гастроинтестинальные синдромы)

# Критерий инициации

- Олигурия от 6 до 12 ч – более важный, чем азотемия, который не должен лимитироваться слишком малым приростом креатинина.
- Соответствует стадии Risk-Injury по RIFLE.
- Дефицит диуреза, не обеспечивающий объема инфузионной терапии/нутритивной поддержки.

Elachi M. et al. J. Cardiothorac. Surg. 2004; 26.

Joannidis M. from «Critical Care Nephrology» ELSEVIER 2010.

Payen D., de Pont A.C., Sakr Y. et al. Crit Care 2008;12:

# Неблагоприятное влияние гиперволемии на исход заболевания

- Установлена четкая корреляция между неустраненной водной перегрузкой и последующим развитием органных дисфункций с возрастающей летальностью.
- Если обычные реанимационные мероприятия, включая перевод на ИВЛ, недостаточны для сатурации 90%, показана ЗПТ для удаления жидкости.

Bestoso J.T., Mathew R., Mehta R.L. from «Critical Care Nephrology»

Esteban A., Frutos F. et al. New Engl. J. Med. 1995;

Naka T., Jones D. Crit Care 2005; 9

# Водная перегрузка

«В течение первой недели выжившие достигали нулевого среднесуточного баланса, по сравнению с положительным балансом 1–4 л у умерших,  $p < 0,001$ »

Alsous F., Khamiees M., DiGirolamo A. et al. Chest. 2000; 117

«3147 больных из базы данных SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients), каждое увеличение суммарного объемного баланса на 1 л в первые трое суток повышает риск смерти на 10%»

J.L. Vincent et al., 2008

# Длительность водной перегрузки

- «У больных, получающих диализную терапию, процентная доля дней, проведенных в состоянии гиперволемии, коррелировала с летальностью.
- При отсутствии диализных дней с неустранимой гиперволемией летальность составила **18%**.
- При 100% диализных дней с сохраняющейся водной перегрузкой летальность возрастала в 3,5 раза (**62%**,  $p < 0,01$ )».

**Опасно затягивать адекватную дегидратацию в надежде на продолжающуюся ЗПТ!**

# Внепочечные показания к ПЗПТ при критических состояниях *с ОПН и без ОПН*

- Септический шок
- Острое легочное повреждение и ОРДСв
- Массивные гемотрансфузии (риск ОРДСв)
- Панкреонекроз
- Рабдомиолиз
- Сердечная недостаточность с объемной перегрузкой (в т.ч. отек легких)
- Обеспечение инфузионно-трансфузионной терапии
- Острые церебральные повреждения с отеком головного мозга
- Декомпенсированный лактат-ацидоз
- Синдром массивного распада опухоли
- Злокачественная гипертермия

# ЗПТ и отек головного мозга

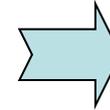
- Нейротравма с травматическим шоком,
- операционная травма при обширных хирургических вмешательствах,
- субарахноидальное кровоизлияние,
- абсцессы мозга, менингит и другие тяжелые инфекции,
- системные васкулиты, включая антифосфолипидный синдром и тромботические тромбопенические ангиопатии (ТТА, HUS),
- тромбоэмболии (в том числе при эндокардите) или атероэмболии,
- ятрогенные факторы (нефротоксичные препараты, гиповолемия)
- эклампсия беременных,
- фульминантная печеночная недостаточность.

# Коррекция натрия

Медленное снижение или повышение натрия в плазме не более **0,5-1,0** ммоль/час и не более **12-15** ммоль/сут

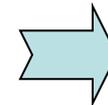
# Клинические состояния и выбор методов заместительной почечной терапии:

- Стабильная кардиогемодинамика
- «Простая» уремия
- Метаболический ацидоз
- Гиперкалиемия и др. электролитные нарушения



**иГД**

- Нестабильная кардиогемодинамика
- Прогрессирующая ПОН
- Объемные инфузии
- Гипертермия
- Гипергидратация
- Приближение метода к пациенту



**Постоянная  
или  
продленная  
ГФ  
ГДФ  
ВО ГДФ**

# Доза ЗПТ KDIGO 2012

- Интермиттирующие процедуры ГД  
Kt /V не менее 3,9 в неделю
- Постоянная или продленная ГФ/ГДФ  
не менее 20-25 мл/кг/час эфлюента

«... Медицина есть прибавление и отнятие: отнятие всего того, что излишне, прибавление же недостающего. И кто это наилучше делает, тот наилучший врач».

Гиппократ

# **ЗПТ для MOST (полиорганная поддерживающая терапия) - современная позиция в ключевых вопросах**

- Внепочечные показания при критических состояниях с ОПП и без ОПП – перспективное направление для улучшения исходов
- При любых показаниях раннее начало является принципиальным условием

# **Кроме ограничения SIRS, ЗПТ имеет другие органопротективные механизмы**

- Влияет на тепловой энергобаланс и снижает потребность в кислороде**
- Нормализует водно-электролитный и осмолярный гомеостаз во всех секторах**
- Корригирует лактат-ацидоз**
- Устраняет тканевой отек**
- Удаляет различные этиопатогенетические субстраты (ожоги, панкреонекроз, рабдомиолиз, отравления и пр.)**



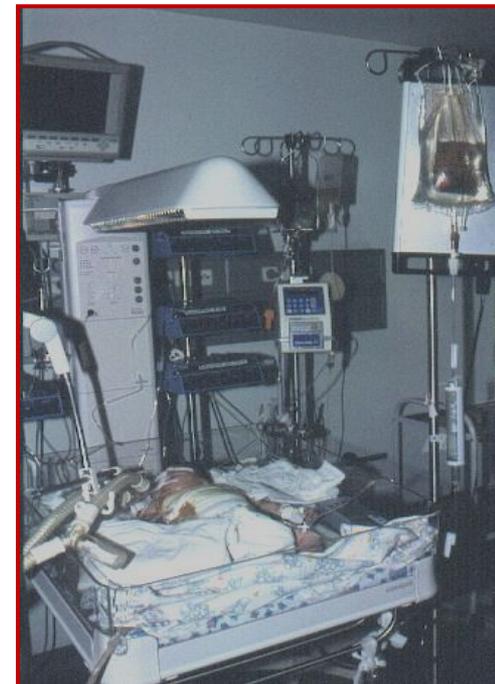
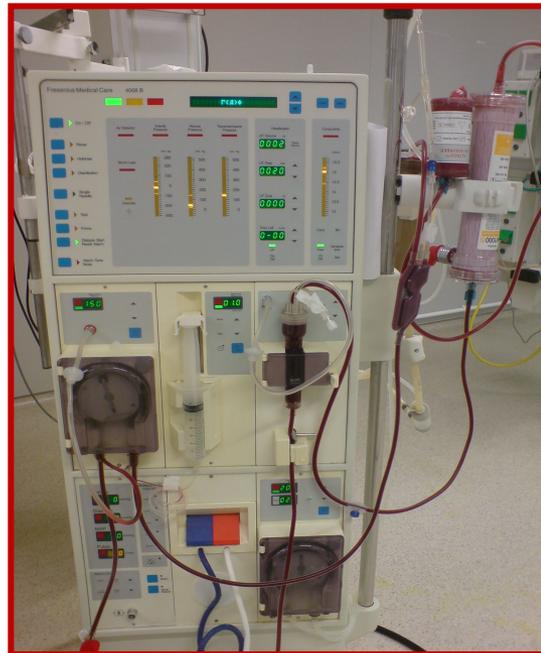
- **Патогенетическое обоснование ЗПТ, как полиорганной поддежки, доказано многими исследователями, хотя нуждается в решении ряда вопросов в аспекте оптимальных технологий**

# Методы заместительной почечной терапии у критически тяжелых пациентов

ПЗПТ

ИЗПТ

ПД



# Критерии инициации ЗПТ при ассоциированной ОПН

Креатинин >180 мкм/л и < 440 мкм/л

*Sugahara S et al //Hemodial. Int. 2004; 8*

Диурез < 100 мл/ 8 часов  
(0,8± 0,2 сутки)

- Диурез < 30 мл/ 3 часа + ↑ Cr на 44 мкм/л/  
сутки

*M. Elahi et al //Eur J Cardiothorac Surg.2004*

# Диуретики улучшают течение ОПН при критических состояниях ??

*Mehta R.I., Pascual M.T. et al //JAMA, 2002, 288*

Мультицентровое исследование 552 случаев ОПН

- Критерии ОПН - мочевины  $>14,3$  ммоль/л или креатинин  $>177$  мкмоль/мл
- или рост креатинина на  $88,4$  мкмоль/мл от базового, олигурия  $450$  мл/сут

1 группа – не получавшие фуросемид (ранний ГД)

2 группа – фуросемид в разных дозах и разный срок

# Результаты

- Риск летального исхода OR 0,68
- Невосстановление ренальных функций 1,79
- Максимальный риск у получавших 1-2 или 3 суток большие дозы фуросемида (более 1 мг/мл диуреза) без ответа на него OR = 3,6 и 7,1

***Применение диуретиков при критических состояниях с ОПН ассоциировано со значительным ухудшением исходов.***

**Максимальная летальность и  
наибольшая трансформация в ХПН  
отмечена у больных, получавших  
высокие дозы фуросемида.**

# Показания к ЗПТ

- Почечные
- Внепочечные

# Почечные показания к ЗПТ

- Необструктивная олиго/анурия
- Жизненно угрожающие водно-электролитные нарушения
- Декомпенсированный метаболический ацидоз
- Объемная перегрузка
- Прогрессирующая азотемия
- Клинические проявления уремии (перикардит, энцефалопатия, нейропатия, миопатия, гастроинтестинальные синдромы)

# Коррекция натрия

Медленное снижение или повышение натрия в плазме не более **0,5-1,0** ммоль/час  
и не более **12-15** ммоль/сут

# Почечные показания к ЗПТ

- Необструктивная олиго/анурия
- Жизненно угрожающие водно-электролитные нарушения
- Метаболический ацидоз
- Объемная перегрузка
- Прогрессирующая азотемия
- Клинические проявления уремии (перикардит, энцефалопатия, нейропатия, миопатия, гастроинтестинальные синдромы)

# Критерий инициации

- Олигурия от 6 до 12 ч – более важный, чем азотемия, который не должен лимитироваться слишком малым приростом креатинина.
- Соответствует стадии Risk-Injury по RIFLE.
- Дефицит диуреза, не обеспечивающий объема инфузионной терапии/нутритивной поддержки.

Elachi M. et al. J. Cardiothorac. Surg. 2004; 26.

Joannidis M. from «Critical Care Nephrology» ELSEVIER 2010.

Payen D., de Pont A.C., Sakr Y. et al. Crit Care 2008;12:

# Неблагоприятное влияние гиперволемии на исход заболевания

- Установлена четкая корреляция между неустраненной водной перегрузкой и последующим развитием органных дисфункций с возрастающей летальностью.
- Если обычные реанимационные мероприятия, включая перевод на ИВЛ, недостаточны для сатурации 90%, показана ЗПТ для удаления жидкости.

Bestoso J.T., Mathew R., Mehta R.L. from «Critical Care Nephrology»

Esteban A., Frutos F. et al. New Engl. J. Med. 1995;

Naka T., Jones D. Crit Care 2005; 9

# Водная перегрузка

Существенное значение имеет водный баланс в течение первых 3 суток.

Если достигнут негативный водный баланс не менее 500 мл по сравнению с первыми сутками – госпитальная выживаемость 100%.

Если водный баланс превышает 4 литра – госпитальная выживаемость 20%

# Водная перегрузка

«В течение первой недели выжившие достигали нулевого среднесуточного баланса, по сравнению с положительным балансом 1–4 л у умерших,  $p < 0,001$ »

Alsous F., Khamiees M., DiGirolamo A. et al. Chest. 2000; 117

«3147 больных из базы данных SOAP (Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients), каждое увеличение суммарного объемного баланса на 1 л в первые трое суток повышает риск смерти на 10%»

J.L. Vincent et al., 2008

# Длительность водной перегрузки

- «У больных, получающих диализную терапию, процентная доля дней, проведенных в состоянии гиперволемии, коррелировала с летальностью.
- При отсутствии диализных дней с неустранимой гиперволемией летальность составила **18%**.
- При 100% диализных дней с сохраняющейся водной перегрузкой летальность возрастала в 3,5 раза (**62%**,  $p < 0,01$ )».

**Опасно затягивать адекватную дегидратацию в надежде на продолжающуюся ЗПТ!**

# Почечные показания к ЗПТ

- Необструктивная олиго/анурия
- Жизненно угрожающие водно-электролитные нарушения
- Метаболический ацидоз
- Объемная перегрузка
- Прогрессирующая азотемия
- Клинические проявления уремии (перикардит, энцефалопатия, нейропатия, миопатия, гастроинтестинальные синдромы)

# Внепочечные показания к ПЗПТ при критических состояниях *с ОПН и без ОПН*

- Септический шок
- Острое легочное повреждение и ОРДСв
- Массивные гемотрансфузии (риск ОРДСв)
- Панкреонекроз
- Рабдомиолиз
- Сердечная недостаточность с объемной перегрузкой (в т.ч. отек легких)
- Обеспечение инфузионно-трансфузионной терапии
- Острые церебральные повреждения с отеком головного мозга
- Декомпенсированный лактат-ацидоз
- Синдром массивного распада опухоли
- Злокачественная гипертермия

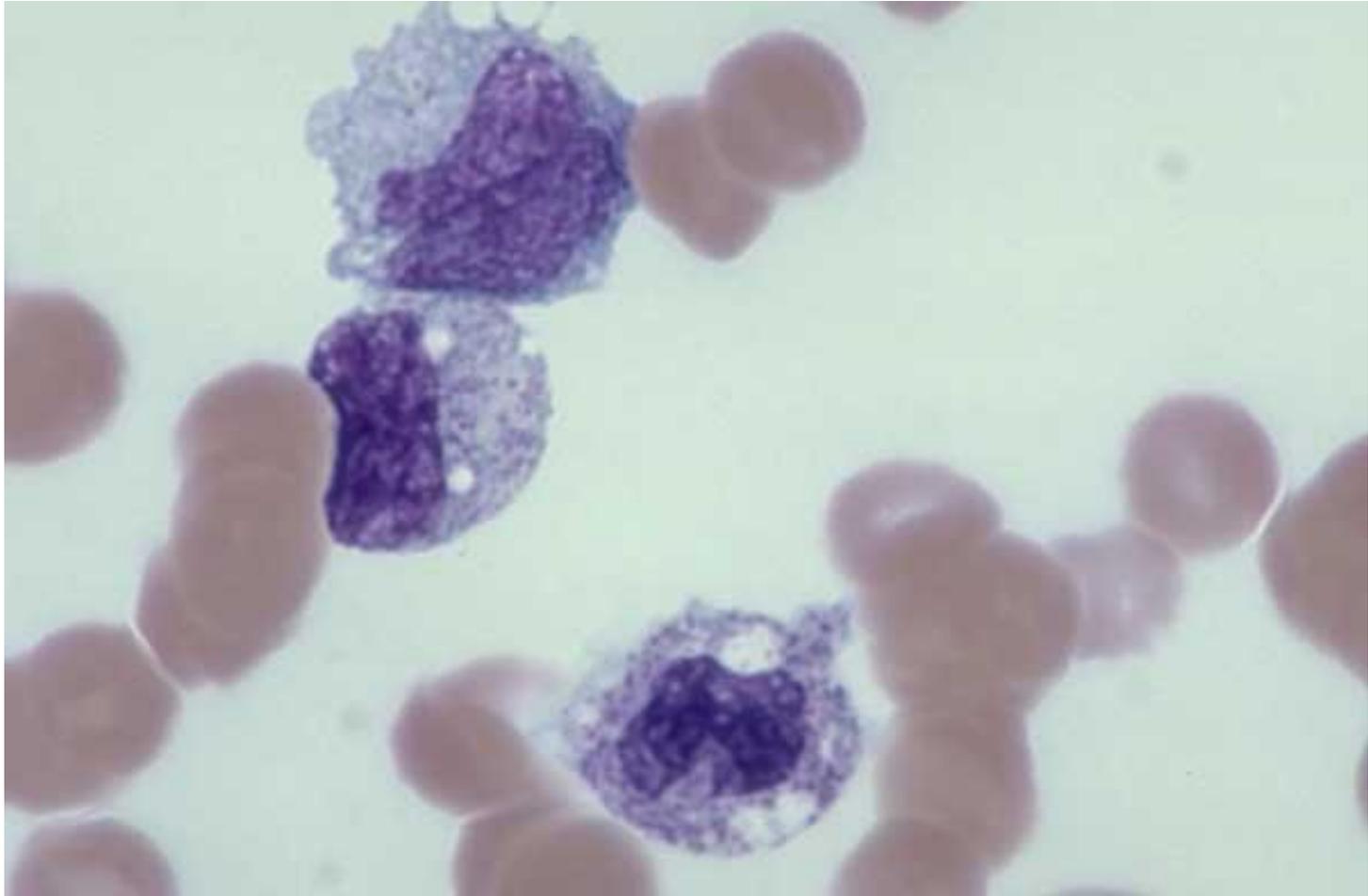


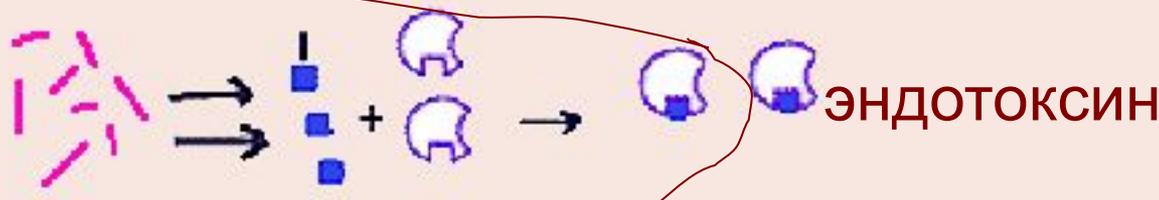
- Bone R.C. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. Crit. Care Med. 1996; 24:1125-1128.
- Bone R.C. Toward a theory regarding the pathogenesis of the systemic inflammatory response syndrome: what we do and do not know about cytokine regulation. Critical Care Medicine 1996; 24: 163-72.



- C. Ronco, R. Bellomo, P. Homel et al. « Effect of different doses in continuous veno-venous haemofiltration». Lancet 2000; 356: 26-30

# Активированный макрофаг





макрофаг



CD14, CD11/CD18,  
TLR-2/TLR-4 LPS-

TNF, IL-1, IL-12, IL-6, IFN

РДССВ

ДВС

ПОН

Активация гемостаза

простагландины  
лейкотриены  
селектины

активация каскада  
комплемента

Повреждение эндотелия



# **ПУТИ ЭЛИМИНАЦИИ ЭНДОГЕННЫХ ТОКСИНОВ**

- **газообразные вещества – выделяются через легкие;**
- **гидрофильные низко- и среднемолекулярные вещества – удаляются почками, через кожу, ЖКТ в виде растворов;**
- **гидрофобные низко- и среднемолекулярные вещества – транспортируются белками и/или клетками крови в печень и легкие, где и биотрансформируются при участии монооксигеназной системы или претерпевают изменения в реакциях связывания с последующим удалением через почки, кожу, ЖКТ;**

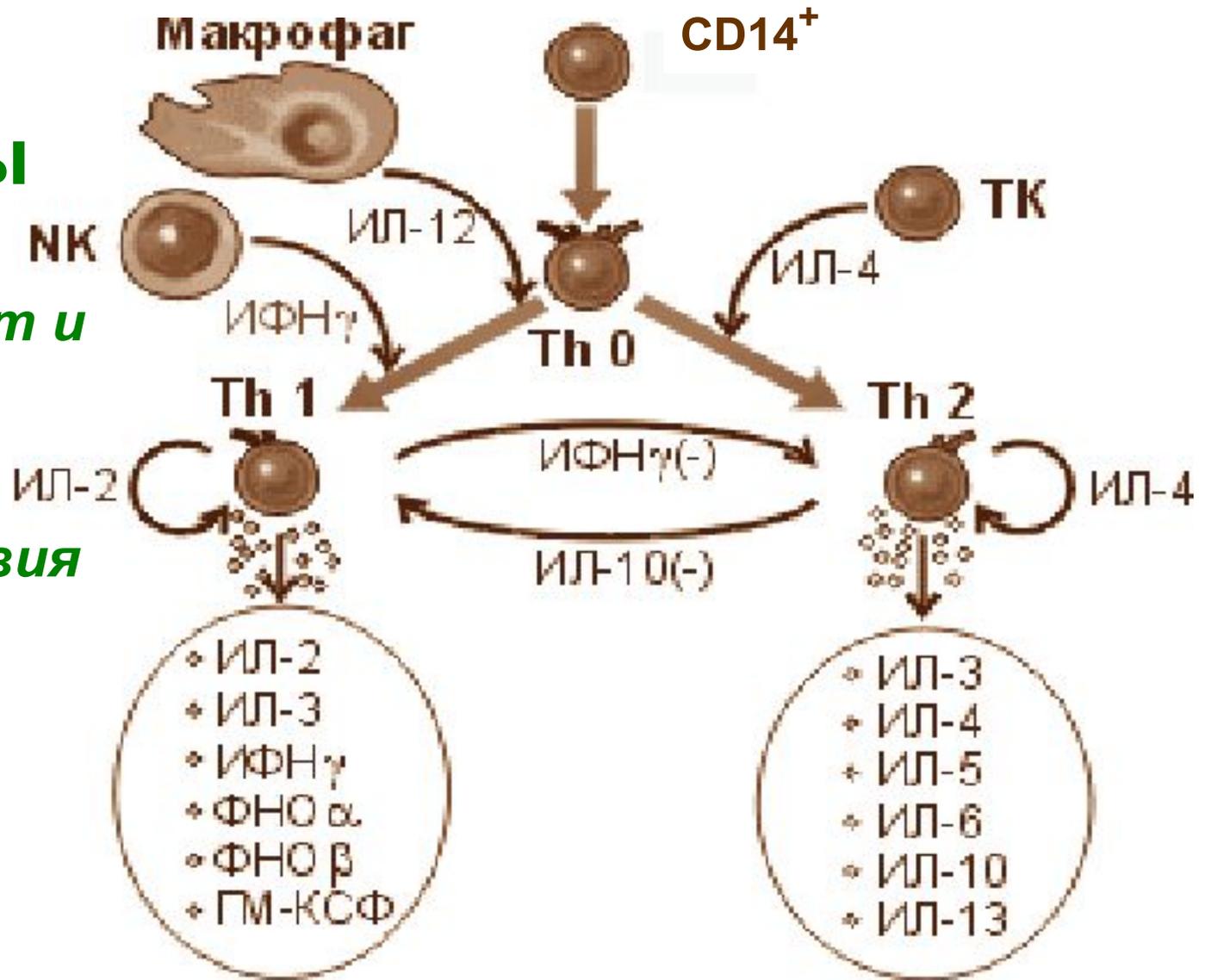
# **ПУТИ ЭЛИМИНАЦИИ ЭНДОГЕННЫХ ТОКСИНОВ**

- гидрофобные низко- и среднемолекулярные вещества – связываются с белками плазмы крови, приобретают свойства гаптенов и поглощаются клетками иммунной системы;
- высокомолекулярные соединения – транспортируются по лимфатическим сосудам, элиминируются моноцитарно-макрофагальной системой (до 80% макрофагов организма находится в печени).

# **Стадии системного воспалительного ответа**

- **Стадия локальной продукции медиаторов, защитная реакция ;**  
**(заживление ран, защита клеток от патогенных микроорганизмов и пр.)**
- **стадия выброса малого количества медиаторов в кровотоки (поддержка гомеостаза);**
- **генерализация воспалительной реакции (полиорганная недостаточность).**

**Цитокины**  
запускают,  
поддерживают и  
модулируют  
клеточные  
взаимодействия

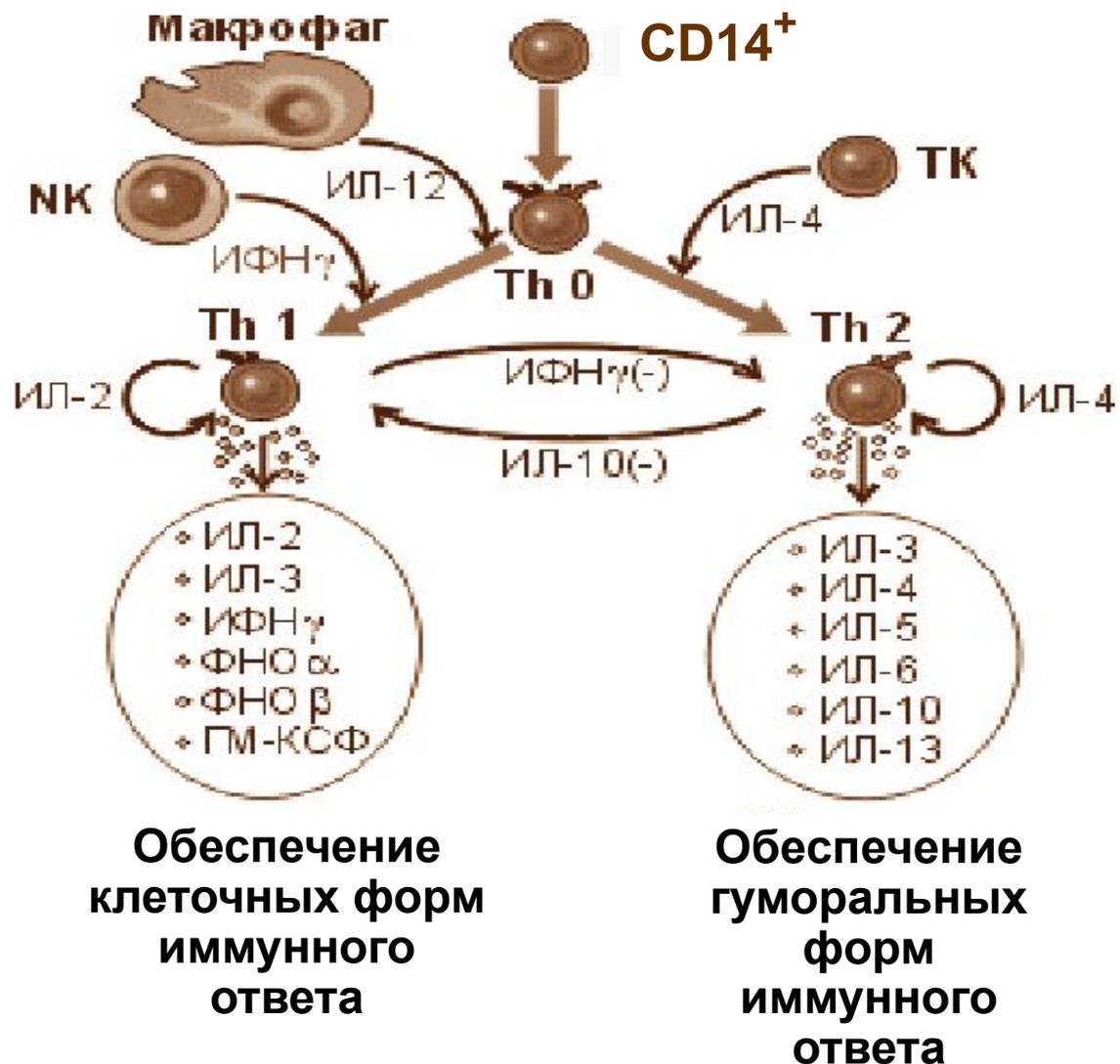


Обеспечение  
клеточных форм  
иммунного ответа

Обеспечение  
гуморальных форм  
иммунного ответа

## II стадия острофазовой реакции:

- лихорадка
- выход нейтрофилов в циркуляцию
- гиперпродукция белков острой фазы в печени
- распространенная форма иммунного ответа



### **III стадия острофазовой реакции:**

**После того, как цитокины попадают в кровоток в количестве, способном вызвать системный иммунный клеточный ответ, развивается генерализованное воспаление.**

- **SIRS** - синдром системного воспалительного ответа - появляется, когда местные провоспалительные медиаторы выходят в общее циркуляторное русло и воздействуют на организм в целом.

В соответствии с современными представлениями, SIRS может быть диагностирован, если имеются хотя бы 2 из следующих признаков:

- температура тела  $38^{\circ}\text{C}$ ,
- сердечный ритм  $>90$  в минуту,
- частота дыхания  $>20$  в минуту,
- лейкоцитоз  $>12\ 000$  в  $1\ \text{мм}^3$ .
- Такие пороговые показатели **SIRS** можно выявить у любого пациента, находящегося в хирургическом БИИ

***Клиническая картина SIRS может возникать даже в результате энергичного секса.***

- **CARS** (компенсаторный противовоспалительный синдром).
- **CARS** клинически проявляется иммунодепрессией и повышенной чувствительностью к инфекции, которые особенно заметны после больших операций и травмы.

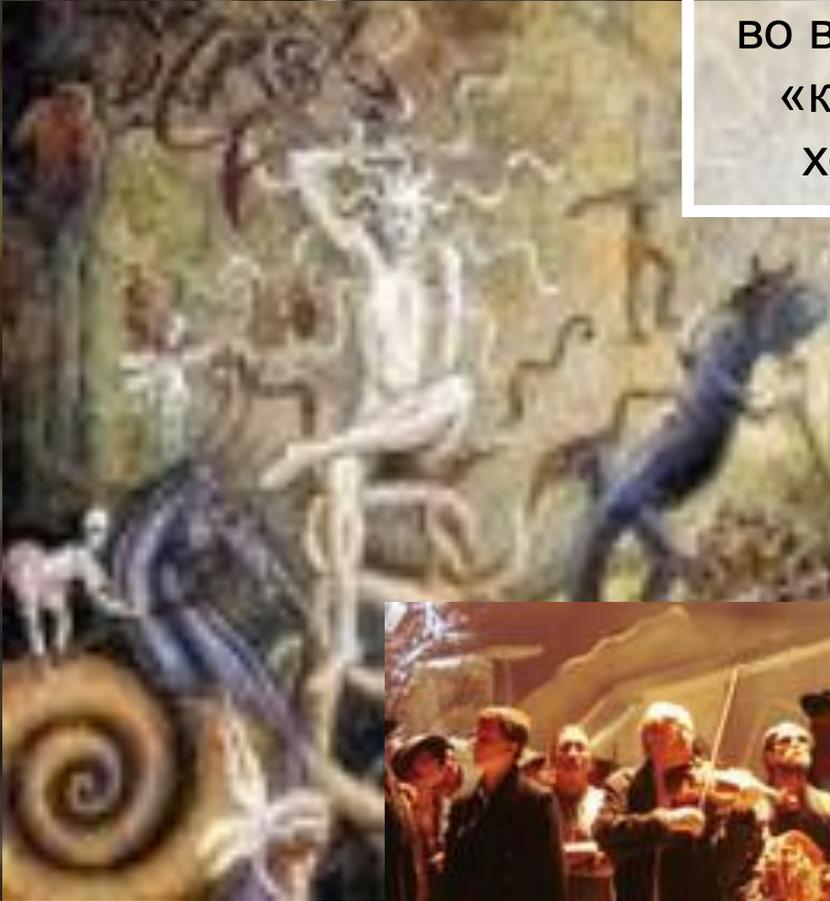
# Баланс между синдромом системного воспалительного ответа и компенсаторным воспалительным синдромом

- Баланс между SIRS и CARS определяет исход: если CARS уравновешивает SIRS — гомеостаз нормальный;
- Если SIRS более выражен, чем CARS, развивается полиорганная недостаточность;
- Если же превалирует CARS, первичная или вторичная инфекция может прозвучать для больного похоронным колоколом.

- Как и во многих других серьезных ситуациях в жизни, «слишком много» может оказаться вредным, а «слишком мало» — недостаточным. Это справедливо и для воспалительного и противовоспалительного ответа, которые при определенных величинах являются благоприятными, но оставаясь вне контроля, приносят вред.
- Эти категории являются выражением крайностей — хаотических, непредсказуемых и плохо контролируемых: у некоторых больных с тяжелыми травмами развивается SIRS с органной недостаточностью, в то время как у других никакого прогрессирования системного ответа не происходит.

***Ваша бабушка, может быть, права — гены играют роль во всем.***

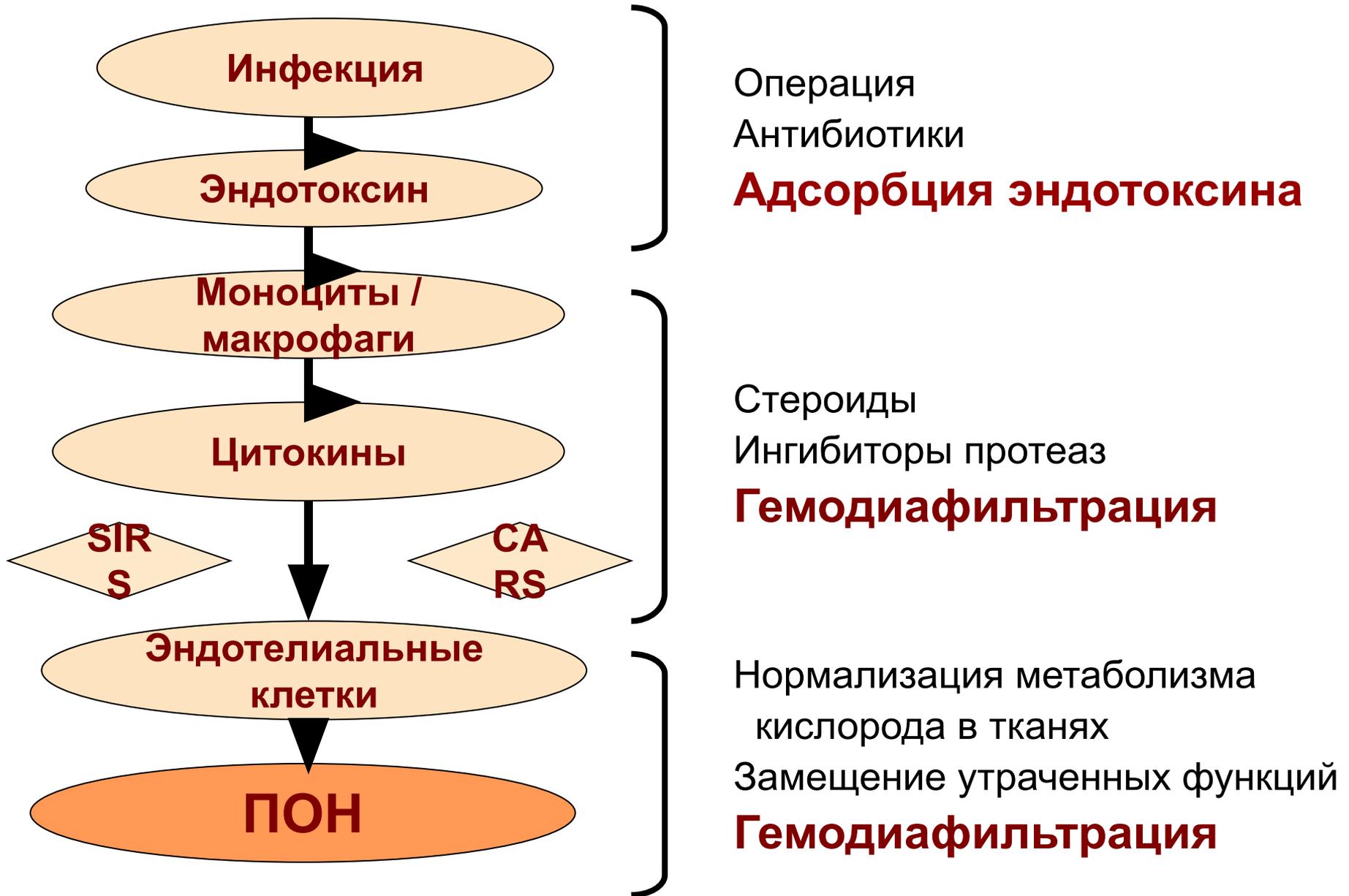
«Какофония» иммунологических шумов во внутренней среде и сохранение этой «какофонии» нарушает способность хозяина адаптироваться к стрессу.



# Актуальность проблемы

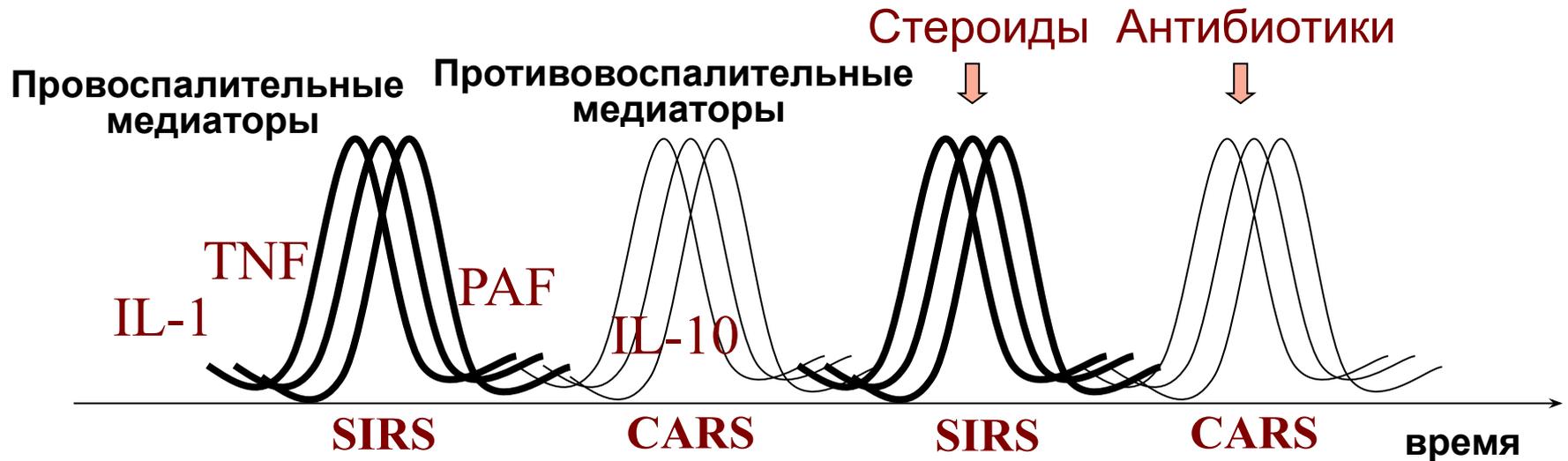
<i>Исследование</i>	<b><i>EPISEPSIS,</i></b> Франция <i>In.Care Med</i> 2004г	<b><i>SOAP study</i></b> <i>Crit. Care Med.</i> 2006г.	<b><i>Finnsepsis</i></b> <b><i>study</i></b> <i>In.Care Med</i> 2007г	<b><i>national</i></b> <b><i>multicenter</i></b> <b><i>study in</i></b> Germany <i>In. Care Med.</i> 2007
<b>Частота на 100 тыс. населения</b>	<b>50</b>	<b>-</b>	<b>38</b>	<b>76-110</b>
<b>Госпитальная летальность</b>	<b>35%</b>	<b>36%</b>	<b>28,3%</b>	<b>55,2%</b>

# Лечебные мероприятия при синдроме острого воспаления

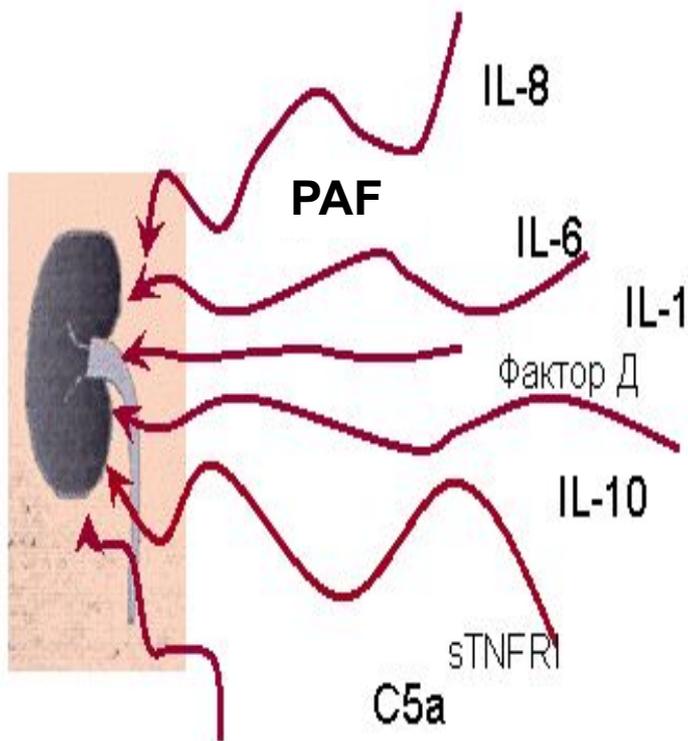


- «Гипотеза пиковой концентрации»  
C. Ronco, R. Bellomo, 2003
- «Концепция Honore», P. Honore,  
2004
- «Гипотеза Александера»,  
S.R. Alexander, 2005

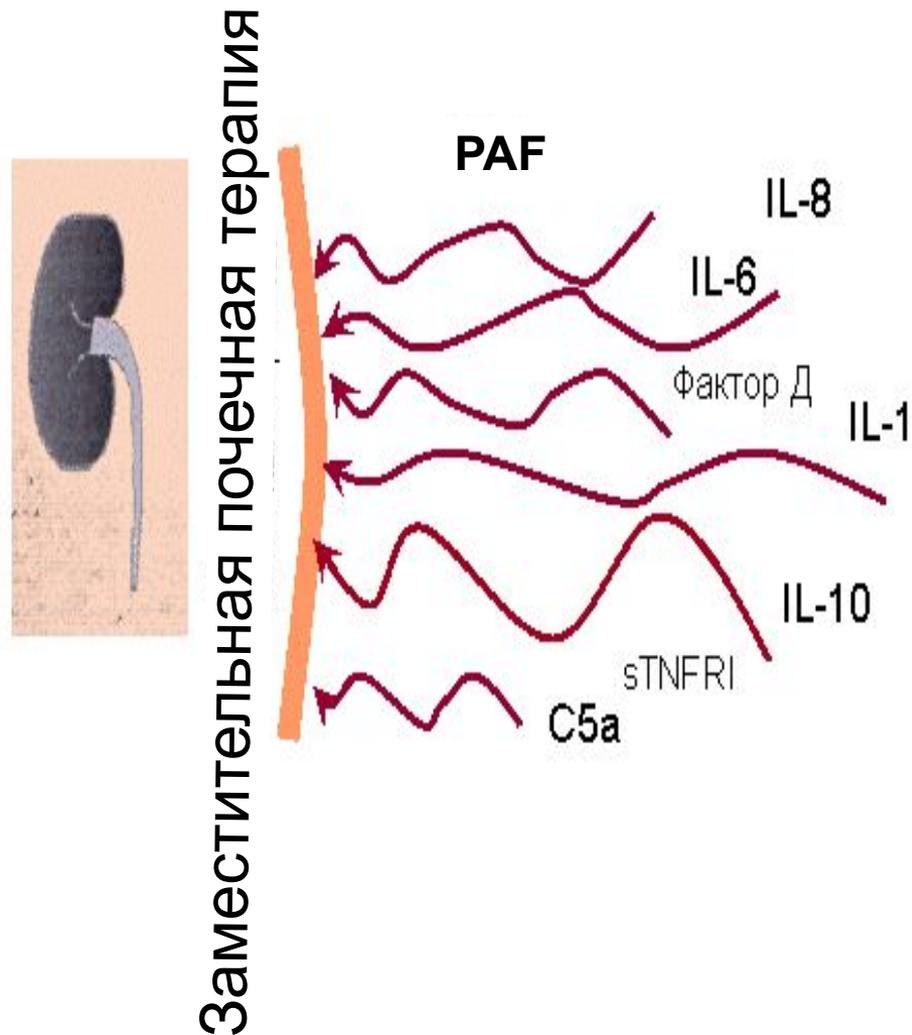
# «Гипотеза пиковой концентрации»



Терапия сепсиса:  
нужна магическая защита ?



Терапия сепсиса:  
нужна магическая защита !!!



- **ГФ высокими и «очень высокими» объемами** (Grootendorst A.F., 1992г., 1994г., Ronco C., 2000г., Honore P.M. 2000г., 2003г., 2004г.);
- **ГФ с высокопроницаемыми мембранами** (Lee P.A., Weger G., 1998г.);
- **ГДФ сверх высокими скоростями потока** (Lee W.C., Uchino S., 2004 г.);
- **Гемоадсорбция** (Honore P.M., 2002г.);
- **Сочетание фильтрации и адсорбции** (Bellomo R., 2003г.).