

© В.Б.Чупрасов, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

В.Б. Чупрасов

КРАТНОСТЬ ДИАЛИЗА. НОВОЕ ИЛИ... ХОРОШО ЗАБЫТОЕ СТАРОЕ?

V.B. Chuprasov

MULTIPLES OF DIALYSIS. THE NEW OR... THE FORGOTTEN OLD?

Кафедра внутренних болезней медико-профилактического факультета с курсом повышения квалификации Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова, Россия

Ключевые слова: гемодиализ, адекватность, диализные индексы.

Key words: hemodialysis, adequacy, dialysis indices.

*Памяти великого
В. Scribner посвящается*

Девяностые годы прошлого века в гемодиализе ознаменовались возобновлением интереса к проблеме адекватности диализа, или, как часть авторов скромно начала называть этот термин, «дозе» диализа. Впервые понятие об адекватности диализа в литературу ввели великий В. Scribner и А. Vaab в 1975 г. [1]. В эту проблему включались, во-первых, такие показатели процедуры, как недельное диализное время и клиренс диализатора по витамину В₁₂, во-вторых, клинический показатель – степень выраженности полинейропатии. Вспомним, с чего все начиналось. А начиналось все в начале 60-х годов с еженедельных сеансов гемодиализа по 24 часа, с последующим переходом в режим трехразовых еженедельных сеансов по 8 часов (24 час/нед) и с теории среднемoleкулярной токсичности уремии. По прошествии тридцати лет после этого, можно с уверенностью сказать, что большинство из «диализного» сообщества не поняло основной идеи и, с «легкой руки» В. Scribner'a, ринулось в поиски «средних молекул» и путей их «изгнания» из больного созданием все более проницаемых мембран, применением гемосорбции, к чему автор этой статьи также «приложил руку». В начале 80-х годов появились первые критические статьи о среднемoleкулярной токсичности уремии, а к концу 80-х годов эта теория заняла свое место в истории. В 1984 году А.Р. Lundin и соавт. [2] опубликовали статью о недостатках документации при описании диализа, в которой указывалось, что менее половины авторов в своих работах, посвященных диализу, указывают его, хотя бы косвенные, характеристики. В те же годы F. Gotch и A. Sargent разработали одно- и двухпуловые кинетические модели

уремии, первая из которых легла в основу всех диализных индексов [3].

В первой половине 80-х годов было предложено определение диализного расписания с помощью диализного индекса по креатинину, использование актуаральной выживаемости больных, как абсолютного критерия оценки качества терапии, и вычисление соматических индексов для определения скорости прогрессирования симптомов уремии на гемодиализе [4, 5]. Далее было введено понятие «оптимального» ($DI_{Cr} \geq 1,3$) диализа [6]. Тогда же был сформирован так называемый «треугольник адекватности диализа», в котором диализный индекс по креатинину (DI_{Cr}) имеет прямую коррелятивную взаимосвязь с выживаемостью больных (S), обратную коррелятивную взаимосвязь со скоростью прогрессирования симптомов уремии (CI_U), а между двумя последними показателями также имеется жесткая обратная коррелятивная взаимосвязь (рисунок). Этот период завершился появлением индекса Kt/V, который и получил наибольшее распространение в настоящее время [7].

В классическом варианте Kt/V практически идеально, исходя из однопуловой модели распределения мочевины, описывает единичный сеанс диализа, позволяет вычислять время сеанса диализа, но в исходных формулах была опущена кратность диализа. Заложенная в Kt/V простота, повела к теоретическому обоснованию короткого диализа, поскольку его основную составляющую – клиренс диализатора – можно увеличивать до бесконечности путем создания все более и более проницаемых мембран, увеличением площади диализатора и, самое основное, скорости кровотока в процессе проведения сеансов. Толчком к дальнейшему развитию Kt/V, появлению массы формул для вычисления при различных условиях и использованию URR, на наш взгляд, послужила диссоциа-

ция между великолепным (до 1,8!) Kt/V и не вполне удовлетворительными конечными результатами работы – относительно невысокой выживаемостью пациентов [8,9]. К сожалению, в нашей стране, вероятно, в связи с недоступностью классических работ, посвященных диализу, эти рекомендации стали рассматриваться чуть ли не как откровение, тем более, что только единицы отечественных докторов знакомы с работами «основоположников» диализа в подлиннике [10,11]. Дело дошло до создания аппаратов «искусственная почка», в которые заложена опция автоматического определения Kt/V во время сеанса гемодиализа! Некоторые сомнения у части врачей появились только в самом конце 90-х годов после сообщения G. Loran, посвященного классическому диализу с совершенно фантастическими, даже по мировым меркам, результатами [12].

В 2002 году великий B. Scribner [13], выступая с критикой Kt/V и последиализной концентрации мочевины, предложил описывать адекватность гемодиализа с помощью диализного произведения (HDP), т.е. произведения времени единичного диализа (t_d) умноженного на квадрат недельной кратности (S_w):

$$HDP = t_d \times (S_w)^2 \quad (1)$$

Из формулы диализного произведения следует, что «стандартный» режим диализа, т.е. четырехчасовые сеансы три раза в неделю, дают произведение, равное 36, в то время как те же 12 часов в неделю при шестипазовой кратности дают произведение 72, что приближается к «идеальному» диализу G. Loran.

Во всех диализных индексах, использующихся в настоящее время для определения диализного расписания, за основу используется тезис о неизменности клиренсных характеристик диализаторов в ходе диализа и соответствие последних данным из аннотаций к диализаторам, полученным в условиях *in vitro*. Следующим постулатом, который используется при вычислении диализных индексов и времени гемодиализа, принимается однопуловая модель распределения и выведения маркеров уремии. Из опыта практической работы известно, что в ходе проведения реального сеанса гемодиализа клиренсные характеристики диализаторов отлича-

ются от заявленных фирмами-производителями, причем в меньшую сторону. В табл. 1 приведены факторы, которые влияют на изменение клиренсных характеристик диализаторов.

Как следует из табл. 1 уменьшение величин клиренсов диализаторов возможно за счет повторного использования, рециркуляции крови и уменьшения концентрации веществ в артериальной крови при проведении сеанса диализа.

По всем стандартам повторной обработки диализаторов допускается снижение объема заполнения до 80% от исходной величины, а это – уменьшение площади диализной мембраны и соответствующее снижение исходных клиренсных характеристик. В доступной нам литературе не встретилось указаний на попытку коррекции этого снижения, которая возможна только соответствующим увеличением времени (при пятичасовом диализе добавление одного часа продолжительности сеанса).

Следующим фактором, снижающим клиренсные характеристики диализаторов, является рециркуляция крови в ходе сеанса гемодиализа, которая даже по американским стандартам допустима до 15%. Причины этого могут быть в недостаточном кровотоке по артериовенозной фистуле (вариант рециркуляции при двухходовом катетере мы даже не будем обсуждать), высокая скорость кровотока, не соответствующая дебиту крови, и близкое расположение артериальной и венозной игл. Индекс рециркуляции вычисляется по формуле:

$$R(\%) = 100 \times \frac{C_s - C_A}{C_s - C_v}, \quad (2)$$

где: C_s – концентрация вещества в крови, взятой из вены противоположной руки (ммоль/л); C_A – концентрация вещества в артериальной магистрали (ммоль/л); C_v – концентрация вещества в венозной крови (ммоль/л).

С одной стороны, частое определение индекса рециркуляции затруднительно в связи с увеличением кровопотери, однако возможно при использовании безэритроцитарного забора крови. С другой стороны, его можно свести к минимуму при соблюдении скорости кровотока в ходе диализа, соответствующего возможностям артериовенозной

Таблица 1

Факторы, влияющие на изменение клиренсных характеристик диализаторов в ходе гемодиализа

Факторы, влияющие на снижение клиренсных характеристик диализаторов в ходе диализа	Факторы, влияющие на повышение клиренсных характеристик диализаторов в ходе диализа
Повторная обработка диализаторов	Увеличение скорости кровотока
Рециркуляция крови	Увеличение ультрафильтрации
Уменьшение клиренсных характеристик в процессе диализа	Увеличение времени диализа

фистулы, максимального расстояния между артериальной и венозной иглами и установки артериальной иглы против потока крови.

Как следует из табл. 1, увеличение клиренсов диализаторов возможно только за счет повышения скорости кровотока в ходе диализа или за счет увеличения ультрафильтрации, суммарное же увеличение эффективности диализа возможно только за счет увеличения времени.

По данным аннотаций к диализаторам различных фирм, увеличение клиренсов диализаторов при увеличении скорости кровотока от 200 мл/мин до 400 мл/мин составляет по мочеvine от 100 до 150%, по креатинину от 100 до 140%. Причем, если со 100 до 200 мл/мин зависимость клиренсных характеристик от скорости кровотока носит практически линейный характер, то дальнейшее повышение принимает отчетливую экспоненциальную зависимость.

Увеличение минутного объема ультрафильтрации более 20 мл/мин дает возрастание клиренса диализатора примерно на 10%, однако практически неприменимо при стандартном гемодиализе. Дальнейшее увеличение ультрафильтрации требует возмещения объемов выведения, а это уже гемодиализация.

Основной проблемой, на наш взгляд, является снижение клиренса диализатора в ходе сеанса гемодиализа за счет уменьшения концентрации веществ в артериальной крови. К сожалению, этот вопрос в специальной литературе обходится молчанием, и клиренсы диализаторов для определения диализного расписания принимаются из аннотаций. Однако имеются возможности простейшими способами определить величины снижения клиренсов.

Клиренс диализатора определяется по формуле:

$$Kd(\text{мл / мин}) = \frac{C_a - C_v}{C_a} \times Q_b, \quad (3)$$

где C_a – концентрация вещества в артерии, C_v – концентрация вещества в вене, Q_b – скорость кровотока.

В этой формуле две величины – скорость кровотока и концентрация вещества в венозной крови, являются постоянными в ходе сеанса гемодиализа, в то время как концентрация вещества в артериальной крови постепенно и неуклонно уменьшается. Таким образом, клиренс диализатора в ходе диализа снижается. Само собой разумеется, что снижение клиренса происходит не линейно, а по экспоненте, но нас интересуют средние величины. Это можно рассчитать достаточно простым способом с помощью объема распределения и выведения потенциальных уремических токсинов.



Рисунок. Треугольник адекватности диализа.

Во всех диализных индексах, используемых в настоящее время для расчета времени процедуры, заложено два постулата. Во-первых, генерация вещества в ходе гемодиализа принимается равной 0. С этим еще можно согласиться. Во-вторых, принимается условие очищения всего объема распределения потенциальных уремических токсинов и даже более того (вспомним рекомендации расчета диализного времени по DI_{Cr} и KT/V не менее 1,3).

Фактический объем очищения от потенциальных уремических токсинов можно рассчитать с помощью концентраций веществ до и после диализа:

$$V_f(l) = 0,58 \times \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times W, \quad (4)$$

где: V_f – фактический объем очищения от потенциальных уремических токсинов (л), C_1 – концентрация маркеров уремии до гемодиализа (ммоль/л), C_2 – концентрация маркеров уремии после гемодиализа (ммоль/л), W – масса тела (кг).

К вопросу об определении концентрации маркеров уремии после сеанса гемодиализа мы еще вернемся. Объем фактического очищения и время гемодиализа позволяют рассчитать средний фактический клиренс диализатора (Kd_f) во время процедуры:

$$Kd_f(\text{мл / мин}) = 9,67 \times \frac{C_1 - C_2}{C_1 \times t_d} \times W, \quad (5)$$

где: t_d – время сеанса гемодиализа (час), W – масса тела пациента (кг), 9,67 – коэффициент пересчета диализного времени (часы) и массы тела (кг).

Нами произведено вычисление фактических клиренсов диализаторов по мочеvine и креатинину. Определение было проведено у 50 больных при проведении 250 сеансов гемодиализа. Использовались капиллярные диализаторы различных фирм. Во всех случаях это были первые применения диализаторов, т.е. их фактические клиренсы были максимальными. Диализы проводились в бикарбо-

**Сравнение клиренсных характеристик
диализаторов in vitro и in vivo**

Клиренс диализатора	Мочевина	Креатинин
Клиренс диализатора in vitro (мл/мин)	183±6,4	166,2±8,7
Клиренс диализатора in vivo (мл/мин)	123,9±31,5	117±25,1
В % от исходного	67,7%	70,4%
p ≤	0,001	0,001

натном режиме на аппаратах Gambro AK-90, AK-100 Ultra и B. Braun Secura. Все больные получали трехразовый режим гемодиализа по 4-5 часов. Средние диализные индексы по креатинину во всей группе составили 1,24±0,18, КТ/V – 1,3±0,22, т.е. режим диализа был адекватным. Заборы крови для анализов осуществлялись до диализа и в период до 5 мин после окончания диализа. Данные исследования представлены в табл. 2.

Как следует из табл. 2 средние фактические клиренсы диализаторов в ходе проведения сеанса гемодиализа составляют около 70% от заявленных фирмами-производителями. Не следует забывать и тот факт, что гемодиализы проводились при скоростях кровотока, превышающих 200 мл/мин. Следовательно, уменьшение клиренсных характеристик диализаторов еще более значительное.

И последнее, что следует обсудить при вычислении клиренсных характеристик, это забор крови после гемодиализа. Существуют три методики. Первая – забор крови по рекомендациям NKF DOQI, которые начинают внедряться в отделениях гемодиализа нашей страны [14]. Методика заключается в том, что «отключив проток диализирующего раствора и снизив скорость кровотока до 50-100 мл/мин на 15 с (!), произвести забор крови из ближайшего к большому концу артериальной магистральной». Эта методика по тем же NKF DOQI предложена с целью стандартизации определения Кт/V и URR для возможности сравнения результатов в различных диализных центрах и, как догадывается просвещенный Читатель, не имеет никакого отношения к истинной системной концентрации маркеров уремии во всех водных секторах организма пациента после окончания сеанса гемодиализа.

Вторая методика, наиболее часто используемая в отделениях гемодиализа, это забор крови через несколько (до 5) минут после окончания сеанса гемодиализа, т.е. возвращения крови из диализатора и введения 200-300 мл физиологического раствора. При этой методике, с одной стороны, происходит «разбавление» крови, с другой стороны, это время окончания «рикошета» маркеров уремии за счет сердечно-легочной рециркуляции. По тем же NKF DOQI разброс показателя у пациентов

с разной массой тела и погрешностью во времени забора столь велик, что делает затруднительным сравнение результирующих Кт/V, URR и nPCR в различных диализных отделениях.

И последняя методика – забор крови через 30-60 мин после окончания диализа, т.е. в точке полного «рикошета» мочевины. В NKF DOQI на странице 73 в четвертом абзаце сверху черным по белому (и даже русским языком) написано: «Хотя наиболее корректным решением этой проблемы (определение результирующих Кт/V, URR и nPCR) было бы стандартизированное ожидание в течение 30-60 мин, но это неприемлемо практически в связи с занятостью пациентов и диализных центров» [14]. Ниже мы подробно и, как нам кажется, доказательно разберемся с этими методиками.

Возвращаясь к фактическим клиренсам диализаторов. Используя формулы 3 и 4, можно рассчитать концентрацию веществ после гемодиализа и степень снижения потенциальных уремиических токсинов в ходе диализа:

$$C_2 (\text{ммоль / л}) \approx C_1 - 0,1 \frac{C_1 \times t_d \times Kd_{(f)}}{W}, \quad (6)$$

$$\Delta C (\text{ммоль / л}) \approx 0,1 \times C_1 \frac{t_d \times Kd_{(f)}}{W} \quad (7).$$

Естественно, что формулы (5) и (6) не дадут абсолютно достоверных, совпадающих в первом знаке после запятой, значений по мочеvine и во втором знаке после запятой величин креатинина, определяемых лабораторно. Поэтому и поставлен знак примерного равенства, но о порядке снижения показателей маркеров уремии в ходе диализа у конкретного пациента, особенно при использовании забора крови в точке рикошета, по ним вполне можно судить.

Используя формулу вычисления фактических клиренсов диализаторов, можно определить значение истинного индивидуального диализного индекса по креатинину:

$$DI_{Cr(f)} = 0,035 \frac{9,67 \times \frac{(C_1 - C_2) \times W}{C_1 \times t_d} \times T_D + 168 K_k}{W} \quad (8),$$

где: t_d – время единичного сеанса гемодиализа (часы), а T_D – недельное диализное время (часы), остальные обозначения прежние.

Путем простейших математических преобразований для трехразового диализа формула диализного индекса по креатинину принимает следующий вид:

$$DI_{Cr(f)} = 0,35 \frac{C_1 - C_2}{C_1} \times S_{(W)} + 5,88 \frac{K_k}{W} \quad (9),$$

где: $S_{(w)}$ – число сеансов гемодиализа в неделю, остальные обозначения прежние.

Справедливости ради следует отметить, что вычисление фактического диализного индекса по креатинину носит исключительно описательный характер и имеет косвенное отношение к составлению диализного расписания. С другой стороны, вполне логично утверждать, что чем ниже концентрация маркеров уремии после окончания сеанса гемодиализа (при учете корректного их определения), тем эффективнее и лучше лечение, хотя определение этого показателя всего один раз в месяц также оставляет массу вопросов. Однако при анализе формулы выявляется показатель, который можно произвольно изменять. Это – кратность сеансов ($S_{(w)}$). Простейшие математические расчеты указывают на его важность, что полностью согласуется с диализным производением, которое предложил великий В. Scribner. И последнее замечание: до сих пор нет рекомендаций ни о последиализной концентрации маркеров уремии, ни по средневременной, ни о их количественном удалении.

В заключение данного раздела хочется еще несколько слов сказать о значимости и методиках определения последиализной концентрации маркеров уремии. Давайте задумаемся над их абсолютными величинами. Изменения концентрации маркеров уремии за счет методической погрешности забора крови после окончания сеанса гемодиализа определяется первым знаком после запятой по мочеvine и вторым знаком после запятой по креатинину! Конечно, в условиях сверхкороткого диализа, который столь широко применяется в США, при скорости кровотока 400 мл/мин, когда время сеанса определяется в минутах, это, вероятно, и имеет значение, но в наших отечественных реалиях, когда время диализа составляет 12–15 часов в неделю, эти погрешности, на наш взгляд, неактуальны.

Заканчивая обсуждение проблемы адекватности диализа и его кратности, хотелось бы еще раз остановиться на нескольких постулатах проблемы. Во-первых, не следует забывать, что образование конечных продуктов обмена в организме идет непрерывно с незначительными колебаниями скорости и подавлением их продукции по мере нарастания концентрации этих веществ. Следовательно,

уменьшение кратности сеансов диализа не даст немедленных биохимических изменений, а будет иметь отдаленные, но более печальные последствия. Во-вторых, исходя из вышесказанного, идеальным можно считать только гемодиализ с максимальной кратностью и продолжительностью (168 час/нед), что невозможно. В-третьих, максимальная кратность (6 раз в нед) или продолжительность (8 часов) возможны только в условиях максимального приближения данного вида лечения к пациентам, но решение этой проблемы выходит за рамки чисто медицинских мероприятий и находится в области организации здравоохранения и его экономики.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Babb A, Strand NI, Uvelli D, Milutinovic J, Scribner B. Quantitative description of dialysis treatment: A dialysis index. *Kidney Int* 1975; 7(1): 23-30
2. Lundin AP, Tarras M, Friedman E. Insufficient documentation of the hemodialysis prescription: delaying the definition of adequate dialysis. *Nephron* 1984; 37(3): 200-202
3. Sargent JA, Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In: Drukker W, ed. *Replacement of renal function by dialysis* 1979; 36-68
4. Критерии оценки адекватности лечения гемодиализом больных с ХПН. В: *Экспериментальные, морфологические и клинические аспекты ХПН*. Л., 1985; 3-10
5. Рябов СИ, Чупрасов ВБ, Шоска ГД, Спиридонов ВН. Критерии оценки адекватности гемодиализной терапии. *Тер арх* 1987; 59(8): 91-96
6. Чупрасов ВБ. Оптимизация диализного времени у больных с ХПН. *Материалы I конференции нефрологов Северо-Запада РСФСР*. Вологда, 1987; 43-44
7. Gotch FA. Dialysis on the future. *Kidney Int* 1988; 33[suppl 24]: 100-105
8. Daugirass JT, Ing TS, eds. *Handbook of dialysis*. First edition, 1988; 566
9. Daugirass JT, Ing TS, eds. *Handbook of dialysis*. Second edition, 1992; 638
10. Drukker W, ed. *Replacement of renal function by dialysis*. First edition, 1979; 840
11. Maher J ed, *Replacement of renal function by dialysis*. Third edition; 1989; 1188
12. Чарпа Б, Калемар Э, Лоран Г. Значимость длительности процедуры и контроля артериального давления для достижения большой продолжительности жизни пациентов на диализе. В: *Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности*. М., 1998; 42-45
13. Scribner BH, Oreopoulos DG. The Hemodialysis Product (HDP): A better index of dialysis adequacy than Kt/v. *Dialysis & Transplant* 2002; 31(1): 13-15
14. Земченков АЮ, Томила НА. «К/ДОКИ» обращается к истокам хронической почечной недостаточности (О новом разделе Рекомендаций К/ДОКИ по диагностике, классификации и оценке тяжести хронических заболеваний почек). *Нефрология и диализ* 2004; 6(3): 205-220

Поступила в редакцию 19.01.2005 г.