

Классические и online методы измерения Kt/V: сопоставления и надежность

Г.А. Земченков¹, А.Б. Сабодаш^{1,2}, Н.С. Казанцева¹, О.В. Макарова¹, А.Ю. Земченков^{1,2,3}

¹ Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс, Невский нефрологический центр, 193318, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 1, кор. 1, лит. А

² Первый СПб ГМУ им. акад. И.П. Павлова, кафедра нефрологии и диализа, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

³ Северо-Западный ГМУ им. И.И. Мечникова, кафедра внутренних болезней

Classic and online methods for Kt/V measurement: comparison and reliability

G.A. Zemchenkov¹, A.B. Sabodash^{1,2}, N.S. Kazantseva¹, O.V. Makarova¹, A.Yu. Zemchenkov^{1,2,3}

¹ B. Braun Avitum Russsland Clinics, Nevsky nephrology center, 193318, Saint-Petersburg, 1, Badaeva str., bld 1, liter A

² I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State medical university, 197022, Russia, Saint Petersburg, 6/8, Lev Tolstoy str.

³ I.I. Mechnikov North-West State medical university, 191015, Saint-Petersburg, Russia, Saint-Petersburg, 41, Kirochnaya str.

Ключевые слова: гемодиализ, адекватность, Kt/v on-line, спектрофотометрия

Цель работы: оценить соответствие результатов оценки обеспеченной дозы диализа классическим биохимическим методом и *on-line* спектрофотометрией отработанного диализата и проанализировать факторы, способные повлиять на точность метода.

Методы: В течение календарного года 143 пациентам одного центра выполнено 1001 параллельное измерение Kt/V спектрофотометрией с помощью опции Ademia (Dialog Plus, BBraun) – UV-Kt/V и по формуле Daugirdas-II с пересчетом в выровненный eKt/V в качестве референтного метода.

Результаты: Во всей группе пациентов UV-Kt/V составил $1,49 \pm 0,21$ при eKt/V $1,40 \pm 0,19$ ($p < 0,001$). Отмечена высокая корреляция между двумя методами – $r = 0,868$ ($p < 0,001$). Систематическая ошибка спектрофотометрического метода в сравнении с классическим составила +5,7% (+0,083 единиц Kt/V), случайная – 7,3% ($\pm 0,106$); связь между результатами лучше всего описывалась линейной функцией $(eKt/V) = 0,819 \times (UV-Kt/V) + 0,194$, $R^2 = 0,754$. Величина расхождения между результатами не была связана со значением Kt/V, объемом ультрафильтрации, исходной концентрацией мочевины в крови или долей ее снижения, а также не зависела от пола, возраста, длительности ЗПТ и диагноза. Отмечена тенденция к увеличению расхождения (в пользу UV-Kt/V) при существенном отклонении скорости кровотока от среднего (311 мл/мин). На 87 (0,7%) сеансах из 12 381 зафиксировано искажение графиков *on-line* Kt/V, связанное с ухудшением забора крови (13% из этих случаев), эпизодами гипотонии (11%), рециркуляцией по сосудистому доступу (3%).

Выводы: Определение Kt/V *on-line* по фотометрии отработанного диализата хорошо согласуется с классическим методом расчета по Daugirdas, позволяя контролировать обеспеченную дозу на каждом сеансе и выявлять причины отклонений. Перспективы улучшения точности метода связаны с совершенствованием алгоритма обработки данных фотометрии.

Aim: to compare the results of the delivered dialysis dose assessment by classical biochemical method and by *on-line* spectrophotometry of spent dialysate, to analyze the factors able to influence *on-line* method accuracy.

Адрес для переписки: Земченков Геннадий Александрович

Телефон: +7 (812) 640-13-04 E-mail: zga13@yandex.ru

Method: During a yearlong study in a single dialysis center in 143 patients the 1001 parallel Kt/V assessments by spectrophotometry with Ademia option (Dialog Plus, BBraun) – UV-Kt/V and by Daugirdas-II formula with calculation of Kt/V as reference.

Results: In the whole group the mean UV-Kt/V was 1.49 ± 0.21 and eKt/V was 1.40 ± 0.19 ($p < 0.001$). The correlation between two methods was high – $r = 0.868$ ($p < 0.001$). Systematic error of spectrophotometric method was +5.7% (+0.083 unit of Kt/V), a random error – 7.3% (± 0.106). The linear function $(eKt/V) = 0.819 \times (UV-Kt/V) + 0.194$, $R^2 = 0.754$ gave the best fit for describing relation between the results. The deviation was not related to Kt/V value, ultrafiltration volume, baseline urea level, urea reduction ratio as well as to age, gender, duration of renal replacement therapy and diagnosis. The discrepancy was slightly higher (in favor UV-Kt/V) at low and high extracorporeal blood flow compared to its mean value (311 ml/min). At 87 of 12 381 dialysis sessions (0.7%) we registered deformed graph of *on-line* Kt/V related to impairment of blood intake to extracorporeal (13% of such cases), hypotension (11%), access recirculation (3%).

Conclusion: Determination of Kt/V *on-line* by spectrophotometry of spent dialysate is in good consistence with classic blood-side method. It enables the monitoring of delivered dialysis dose at each session and helps searching the reason for discrepancy. The outlook for increasing method accuracy is related with the improvement of the algorithms of spectrophotometry data processing.

Key words: hemodialysis; adequacy, Kt/v *on-line*, spectrophotometry

Общепринято, что о качестве диализной терапии можно судить, в том числе, и по дозе диализа. В настоящее время все больше диализных машин имеют возможность определения Kt/V в режиме *on-line* каждую процедуру. Существуют несколько методов оценки дозы диализа *on-line*: это методы, основанные на измерении уровня мочевины в диализате, на изменении кондуктивности и спектрофотометрические методы.

Классическим методом определения дозы диализа является ее расчет по доле снижения мочевины за сеанс.

Интерес к адекватности диализа (достаточности, соответствия ожидаемому эффекту в отношении коррекции синдрома уремии) возник вскоре после перехода диализного лечения от исследовательских экспериментов к широкой клинической практике – с начала 1970 годов. Первым тщательно спланированным сравнительным исследованием, посвященным определению целевых показателей адекватности диализа, было исследование NCDS [33]. С одной стороны, исследование подтвердило значимость хорошей коррекции азотемии, а с другой – не подтвердило значимости времени сеанса диализа, что в последующие годы привело к интенсификации диализа при неоправданном сокращении времени и вылилось в существенное ухудшение результатов в сравнении с европейскими. Из устоявшейся практики короткого и ультракороткого диализа Северная Америка с трудом выходит до сих пор. Зато материал этого исследования стал основой разработки индекса, который повсеместно используется сейчас в практике диализной терапии – Kt/V [23].

Этот индекс можно рассчитать как произведение клиренса диализатора K на время диализа t (в минутах), отнесенное к объему распределения мочевины V, но теоретический расчет обладает малой ценно-

стью ввиду неизбежных ошибок и непостоянства величин в ходе сеанса диализа (K и V).

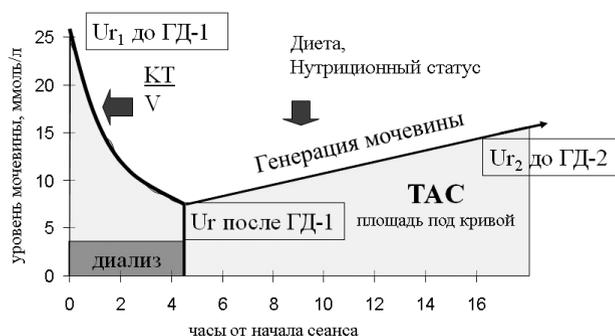


Рис. 1. Разделение площади под кривой концентрации мочевины между начальными точками двух сеансов диализа на два компонента – формирование концепции Kt/V [2]

Пересчетом модели средне-временной концентрации мочевины (TAC) за диализный цикл (от начала одного сеанса до начала следующего) Frank Gotch и John Sargent по материалам NCDS выделили кривую снижения уровня мочевины в ходе сеанса диализа (характеризуемую разработанным индексом Kt/V) и кривую увеличения концентрации мочевины в междиализный интервал (характеризуемую скоростью генерации мочевины G) – рисунок 1 [23].

Собственно расчет обеспеченного диализом (а не теоретического) индекса Kt/V строился на доле снижения мочевины (ДСМ) в ходе диализа. Первоначально использовались линейные формулы, например, по Jindal K et al. [26]:

$$Kt/V = 0,04 \times \text{ДСМ} - 1,2$$

или по Basile C et al. [8]:

$$Kt/V = 0,023 \times \text{ДСМ} - 0,284,$$

однако на разных участках диапазона обеспеченного Kt/V эти линейные формулы занижали или завышали истинное значение.

Решением стала формула натурального логарифма, учитывающая не только нелинейность зависимости Kt/V от ДСМ, но также и время диализа, а также вклад ультрафильтрации в удаление веществ (конвекцией) и ее эффект на изменение объема распределения мочевины – формула Даугирдаса-II [12]. $Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 \times R) \times UF/W$. R – это отношение уровней мочевины после и до диализа, t – время сеанса в часах, UF – объем ультрафильтрации в литрах, W – масса тела в кг.

Альтернативным (и более сложным в расчетах) методом стало «формальное кинетическое моделирование мочевины», построенное на многократных пересчетах двух связанных формул – для объема распределения и скорости генерации мочевины – до получения двух устойчивых значений. Метод был реализован в компьютерных программах для диализа, но не получил широкого распространения, по видимому – из-за достаточной точности и простоты формулы Даугирдаса-II.

Расчетные методы определения дозы диализа, основанные на определении уровня мочевины до и после диализа (или еще одной точки – через 30 минут после окончания сеанса для выравнивания уровня мочевины между секторами тела – см. далее) – давно признаны и реализованы в многочисленных компьютерных программах и калькуляторах, доступных, в частности, в Интернете. Не вызывает сомнения, что эти показатели должны быть достигнуты у каждого пациента. И лучшей характеристикой работы отделения является не средняя доза диализа, а доля пациентов, превысивших минимально приемлемую; в программах качества помощи такой долей называют 85% [1].

При быстром удалении из крови мочевины (и в еще большей степени – более крупных молекул) новые количества мочевины из интерстиция и из клеточных пространств не успевают перемещаться в кровь, и к концу сеанса диализа внутри клеток (и вообще – в «дальних» – плохо перфузируемых секторах тела) концентрация мочевины остается существенно более высокой, чем в крови. Если образец крови для определения уровня мочевины после сеанса диализа мы возьмем в момент его окончания, уровень мочевины будет существенно ниже, чем был бы через полчаса – после выравнивания концентрации мочевины по всем водным секторам тела. Соответственно, рассчитанный индекс Kt/V будет выше, чем тот, что получился бы после выравнивания концентраций. Первый Kt/V называют однопуловым (рассчитанным в предположении, что вся мочевина равномерно распределена в одном пуле с равной концентрацией), второй – выровненным (эквивилиброванным), или – двухпуловым.

Невозможно, однако, однозначно определить время выравнивания концентраций мочевины между секторами тела, а «рикошет» мочевины имеет, по меньшей мере, три компонента: за счет рециркуляции по доступу, сердечно-легочной рециркуляции (прохождение двух кругов кровообращения) и выравнивания между секторами тела; существует также эффект неравномерного кровотока между сосудистыми бассейнами, особенно, при сердечной недостаточности. Да и задерживать амбулаторных диализных пациентов на полчаса после диализа для взятия крови было бы проблематично.

Разработана формула ориентировочного пересчета однопулового Kt/V в двухпуловый с учетом интенсивности диализа, которая и определяет выраженность эффекта «рикошета»: чем интенсивнее диализ, тем в большей мере выровненная концентрация мочевины будет отличаться от исходной после диализа. Общепринятой на сегодня оценкой выровненной дозы диализа является пересчет из однопулового Kt/V (spKt/V) по эмпирически установленной формуле Даугирдаса [13]:

$eKt/V = spKt/V - 0,60(K/V) + 0,03$ или $eKt/V = (spKt/V) \times (1 - 0,60/T) + 0,03$

Интенсивность диализа K/V рассчитываем, относя (spKt/V) к (T) продолжительности сеанса диализа. Понижающей поправкой служит отношение обеспеченной дозы диализа ко времени его проведения (spKt/V)/T, которое соответствует отношению K/V, то есть, прямо зависит от клиренса диализатора и обратно – от объема распределения мочевины, иными словами, от интенсивности диализа K/V. Иные методы расчета выровненного Kt/V [34, 44] не получили распространения.

Для более частых сеансов ГД в неделю предложен расчет стандартного Kt/V – первоначально Gotch [21] с уточнением Leypoldt [31]. Упрощенная формула приведена на рисунке 2.

$$\text{stdKt/V} = \frac{10080 \times \frac{1 - e^{-eKt/V}}{t}}{\frac{1 - e^{-eKt/V}}{spKt/V} + \frac{100080}{Nt} - 1}$$

Рис. 2. Расчет стандартного Kt/V

N – число сеансов в неделю;
eKt/V рассчитывается по Daugirdas из spKt/V.
Стандартный Kt/V должен быть не ниже 2,0 в неделю
(на сайте РАО nephro.ru размещен калькулятор)

Полный метод расчета стандартного Kt/V включает дополнительно изменение внеклеточного объема, учет неравномерности распределения сеансов ГД по неделе, эквивалент остаточной функции почек.

Важным аспектом оценки адекватности диализа является учащение контроля достижения целевой дозы с классического ежемесячного до определения обеспеченной дозы на каждом сеансе диализа. Поскольку забор крови на каждом сеансе – неприемлемый подход как с точки зрения потери крови, так и с точки зрения логистических вопросов, внимание исследователей обратилось к оценке обеспе-

ченной дозы диализа по содержанию растворенных веществ в диализате. Помимо очевидного, но в рутинной практике нереализуемого прямого метода измерения выведения растворенных веществ сбором всего диализата за сеанс, начали развиваться *on-line* методы оценки обеспеченной дозы. Эти методы определенно имеют преимущества над классическими – построенными на контроле снижения уровня мочевины за сеанс диализа, как правило, ежемесячно. Классические методы всегда оставляют сомнения в точности забора образцов крови во времени по отношению к началу и окончанию сеанса диализа, не исключаются лабораторные ошибки. Однопуловая модель $spKt/V$ не учитывает эффект рикошета, а для непосредственной оценки выровненного eKt/V по двухпуловой модели необходимо на 30 минут отложить забор образца крови после диализа. Невозможно определить дозу, пока не закончился диализ, а соответственно – своевременно скорректировать параметры диализа; напротив, при применении *on-line* методов можно модифицировать параметры сеанса на его протяжении; например, при использовании формализованного протокола в исследовании Chesterton L.J. [11] удлинение сеанса потребовалось в 26% случаев.

Исторически первым *on-line* методом оценки Kt/V был биохимический – измерение уровня мочевины в диализате осуществлялось уреазным методом. «Непрерывное» мониторингирование мочевины в диализате обсуждалось еще в 1978 году [27]. Но и в 1990-х годах этот метод оставался «прототипом» [20]. Разработки были реализованы в аппаратах BioStat1000 (Baxter) и DQM 200 (Gambro), но стоимость эксплуатации аппаратов ограничила их применение. Электроды в растворе уреазы отделялись полупроницаемой мембраной от протекающего отработанного диализата, из которого в камеру поступала мочевина, превращаясь в аммоний, уровень которого и измерялся специфическими электродами. Встроенное программное обеспечение, учитывающее двухпуловую модель распределения мочевины, выдавало первую оценку Kt/V через 90 минут от начала диализа. В аппарате парной фильтрации Bellco реализовано было измерение аналогичным сенсором уровня мочевины в ультрафильтрате (в этой технологии ультрафильтрация отделена от диализа в отдельном компоненте устройства). Использование довольно дорогих в эксплуатации устройств оказалось ограниченным, исходно невысокая частота измерений в ходе сеанса из-за этого еще больше снижалась.

Хотя в рутинной практике описанные технологии в настоящее время не применяются, разработка биохимических сенсоров не остановлена, предложен хемолюминисцентный метод, способный каждые 2 минуты выдавать результаты измерения, которые коррелируют с референтным методом с $r=0,97$. На результаты измерения не влияет концентрация мочевой кислоты, креатинина, аммония [41].

Нанотехнологии открывают возможность инкапсулировать уреазу в микросферы, а молекулы красителя, размещенные между слоями нанопленок, выполняют функции оптического преобразователя [45].

Современными быстро распространяющимися методами оценки обеспеченной дозы диализа *on-line* являются кондуктометрический и спектрофотометрический.

Метод ионного диализанса – опосредованный способ рассчитать клиренс мочевины по диализансу натрия. В качестве принципа измерения диализанса по кондуктивности был предложен еще в 1982 годуⁱ, а практическим методом стал в 1990-ых. Диализный аппарат на короткие повторяющиеся периоды увеличивает, а затем возвращает к исходному кондуктивность диализирующего раствора (или используется двухфазное изменение кондуктивности – от исходных 140 до 155, а затем до 132 мСм/см) [28]. На короткий период кровь начинает «отмывать» искусственный «избыток»/«дефицит» натрия в диализирующем растворе. Массоперенос и клиренс по натрию можно рассчитать по изменению кондуктивности на входе и выходе диализирующего раствора из диализатора [37]. Из-за задержки во времени и метода измерения как такового оценка клиренса по диализансу натрия включает в себя эффекты рециркуляции по сосудистому доступу и сердечно-сосудистой рециркуляции [14]. В отличие от метода, основанного на измерении мочевины в диализате, и от спектрофотометрического метода кондуктометрический метод не оценивает прямо Kt/V , а для его расчета использует не только измеренный клиренс по натрию (предполагая его равным клиренсу по мочеvine) и время сеанса, но и оценку объема распределения мочевины V , получаемую или в кинетической модели по предшествующему сеансу или по биоимпедансному исследованию, или антропометрически [32]. Все эти методы являются непрямыми и потенциально ведущими к ошибкам оценок [29]. В целом, клиренс по кондуктивности не эквивалентен клиренсу по мочеvine, хотя их природа и соотношение вполне понятны.

Более прямой метод *on-line* оценки обеспеченной дозы диализа – спектрофотометрический. Исследования, проведенные с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), продемонстрировали, что множество веществ, накапливающихся при уремии в сыворотке крови, являются спектрофотометрической в ультрафиолетовом диапазоне [43]. Мониторингирование поглощения УФ излучения оттекающим диализатом не только предоставляет достаточно данных, чтобы тщательно следить за проводимым лечением, но также исклю-

ⁱ Polaschegg HD. Европейский патент №: EP 0097366 (приоритет 21.06.82, публикация 4.01.84), EP 0428927 (приоритет 21.11.89, публикация 29.05.91)

чает потребность в использовании объема распределения растворенных веществ в расчетах, поскольку показатель Kt/V рассчитывается непосредственно по кривой поглощения за время сеанса диализа. Техника спектрофотометрического (в ультрафиолетовом диапазоне – UV) определения обеспеченной дозы диализа – UV- Kt/V – была впервые представлена в работе Gal et al [18] в 1983 году, которые использовали частоту излучения 254 нм. Позже Uhlin et al. продемонстрировали хорошее соответствие eKt/V и UV- Kt/V , полученный при фотометрии на длине волны 280 нм [47]. Для приведения связи к линейной получаемое ослабление поглощения логарифмировалось. При прямом сопоставлении биохимического измерения концентрации мочевины в диализате с уровнями, оцененными по поглощению УФ, продемонстрирована точность измерения в $\pm 2\%$. На материале 217 параллельных измерений у 18 пациентов было получена абсолютная ошибка в $+0,12 \pm 0,09$ для $spKt/V$ и $+0,10 \pm 0,08$ для eKt/V по сравнению с классическим методом определения Kt/V [10].

Первоначально алгоритм расчета Kt/V состоял в получении линейной зависимости мониторируемой величины от времени (логарифмированием) с получением отношения K/V , которое умножением на время сеанса давало искомую величину Kt/V [19, 47].

Разработанный алгоритм имел потенциальный изъян – если клиренс в ходе сеанса снижался (например, из-за образования вторичной мембраны или рециркуляции по доступу), меньшее количество растворенных веществ поступало в диализат, приводя к большему наклону кривой и увеличению расчетного Kt/V , хотя фактически происходило, наоборот, ухудшение очищения.

Кроме того, кривая снижения поглощения могла неудовлетворительно описываться одной экспоненциальной функцией. Последующее улучшение алгоритма состояло в отказе от использования кривой поглощения в целом за сеанс диализа и разбивка ее на 20-минутные интервалы; по примерно 7 точкам измерения в каждом интервале методом оптимизации (алгоритм Левенберга-Марквардта) рассчитывались парциальные значения Kt/V , которые затем суммировались. При изменении скорости кровотока или потока диализата предыдущий интервал прерывается и обсчитывается, после чего запускается новый интервал измерений. Полученная несистематическая ошибка в 7% существенно ниже таковой для метода, основанного на изменении кондуктивности – 18% [5, 6, 32, 36]. Эту более высокую случайную ошибку кондуктометрического метода относят к необходимости антропометрической оценки объема распределения мочевины V ; такая необходимость отпадает при фотометрическом определении Kt/V .

Исследование по сравнению Kt/V у стабильных и нестабильных пациентов проведено в рамках

оценки эффективности разработанных процедур обработки сигнала для исключения влияний, не относящихся к оценке дозы диализа (например, эффектов эпизодов гипотонии, нарушения заданного кровотока и т.п.). Известный алгоритм Левенберга-Марквардта дополнен вновь разработанным алгоритмом SMART, которые оценены на 24 сеансах диализа у 10 пациентов [17], что позволило определить направления дальнейших разработок.

Альтернативой может служить использование при моделировании кривой одновременно двух экспонент с различными параметрами, возможно, отражающими существенно различающиеся у разных пациентов скорости перемещения растворенных веществ между секторами тела [49, 50]. Прием пищи во время сеанса диализа способен исказить кривую – не в связи с ухудшением очищения (что подтверждено прямыми биохимическими измерениями), но из-за краткосрочного появления в отработанном диализате дополнительных хроматофоров [40].

Основным растворенным веществом, обеспечивающим поглощение УФ-излучения в отработанном диализате, является не мочевины, а мочевая кислота – низкомолекулярное водорастворимое вещество, не связанное с белками. При ВЭЖХ выявлены еще три вещества, задерживающихся при уретрии – креатинин, индоксил-сульфат и гипсуровая кислота. В целом, все основные хромофоры, обеспечивающие поглощение УФ-излучения, имеют молекулярный вес до 3 кДа. Доля снижения, оцененная по общей площади пиков в диапазонах 254 нм и 280 нм в сыворотке и по on-line поглощению УФ-излучения наилучшим образом совпадало с удалением таких водорастворимых не связанных с белками низкомолекулярных веществ, как мочевины, креатинин и мочевая кислота [30]. В работе Donadio C. et al. ВЭЖХ также была использована для уточнения вклада в абсорбцию излучения концентрации в диализате мочевины, креатинина и мочевой кислоты, которые в ходе сеанса снижались параллельно [15]. Несмотря на то, что мочевины не вносит существенного вклада в поглощение УФ-излучения, у 22 пациентов в ходе диализа мочевины и мочевая кислота удалялись очень схоже.

ВЭЖХ использована для идентификации поглощающих УФ-излучение веществ в начале и в конце сеанса диализа; поглощение при длинах волн 210, 254 и 280 нм регистрировалось непрерывно, а полный спектр от 200 до 400 нм был получен на старте и в конце сеанса. 95% поглощения обеспечивалось веществами с высокой долей выведения, такими как мочевая кислота. Вклад медленно диализируемых веществ (таких как индоксил-сульфат) был незначителен [7]. В целом, если вклад трех веществ (креатинина, мочевой кислоты и гипоксантина) в поглощение на длине волны 210 или 254 нм составил только 17-19%, то на длине волны 280 нм – 46,5%.

Серия работ, обобщенная в публикации Holmar J. et al. [24] позволила продемонстрировать, что измерение поглощения на двух и трех длинах волны способно увеличить точность определения концентрации мочевой кислоты: множественный анализ выявил длины волн (266, 294 и 312 нм), включение данных по поглощению на которых в результирующую формулу оценки повышало коэффициент детерминации (R²) в группе подтверждения (валидационной) с 0,84 до 0,93. В целом, диапазон от 280 до 310 нм характеризовался наибольшим вкладом концентрации мочевой кислоты в общее поглощение УФ-излучения.

Анализировалась также возможность определять фотометрическим методом выведение креатинина на диализе. В сопоставлении с результатами биохимических измерений по опытному (калибрационному) набору данных была разработана регрессионная модель для оценки доли снижения креатинина за сеанс и общего удаления креатинина. На материале шестикратного определения у 29 пациентов в группе подтверждения результаты не различались при использовании как одной длины волны, так и нескольких длин волн [46]. Например, доля снижения креатинина составила $58 \pm 6\%$ и $57 \pm 6\%$, соответственно. Аналогично, сопоставлением данных спектрофотометрии и спектрофлуорофотометрии отработанного диализата с результатами высокоэффективной жидкостной хроматографии получена модель множественной регрессии для расчета удаления еще одного уремического токсина – индоксил сульфата [25]. В настоящее время разрабатываются подходы к определению выведения фосфатов. Уровень фосфатов – важный фактор прогрессирования сердечно-сосудистой патологии, а достаточное удаление фосфатов составляет серьезную проблему. В небольшой группе фотометрией диализата на длине волны 297 нм сравнили оценку удаления фосфатов по фотометрии диализата с результатами измерения количества фосфатов в собранном за сеанс диализате. Полученные значения удаления фосфатов различались незначимо, составляя $30,7 \pm 7,3$ ммоль/сеанс для референтной методики и $30,8 \pm 8,2$ для фотометрической [16].

Поскольку УФ-спектрофотометрия выявляет значимое число растворенных веществ, потенциально она подвержена влияющим факторам, и требуются более крупные исследования в различных группах пациентов. Метод претендует на выявление нарушения функционирования диализной мембраны, детектируя неожиданные изменения данных фотометрии, но это требует более надежного подтверждения [14].

Прямых сопоставлений методов оценки обеспеченной дозы в литературе немного. Например, Uhlin F. et al в остром эксперименте на 6 пациентах снижали на третьем сеансе диализа в неделю кровотока на 25%, получив в среднем снижение обеспе-

ченной дозы на 18% (для классического метода по пробам крови до и после сеанса), на 18% (для метода по сбору диализата), на 17% (для UV-Kt/V) и на 19% (для ОСМ-монитора) от исходно сопоставимых результатов [48].

Целью настоящей работы является обзор *on-line* методов оценки Kt/V и сопоставление спектрофотометрического метода с классическим методом расчета дозы диализа по формуле J. Daugirdas.

Пациенты и методы

В исследование включено 143 пациента, пролеченных в течение календарного года в одном амбулаторном диализном центре, у которых на ежемесячной основе измерялась обеспеченная доза диализа по методу Daugirdas-II [12, 13] – индексы Kt/V: однопулового spKt/V и выровненного eKt/V. Забор крови для анализов после сеанса осуществлялся из артериального порта при уменьшении ультрафильтрации до минимума и уменьшении кровотока до 100 мл/мин на 15-30 секунд. В зависимости от продолжительности лечения в течение избранного календарного года каждому пациенту выполнено от 3 до 12 определений (всего – 1001 определение). Параллельно на каждом сеансе гемодиализа (гемодиализа) встроенной в диализный аппарат Dialog-Plus (B.Braun) опцией Ademia оценивался индекс eKt/V спектрофотометрическим методом по содержанию растворенных веществ в оттекающем диализатеⁱⁱ – UV-Kt/V (12 381 определение). Возраст пациентов составлял 54 ± 15 лет, медиана длительности заместительной почечной терапии – 33 месяца (интерквартильный размах, ИР – 9÷96 месяцев), мужчин было 63%. Продолжительность сеансов диализа составляла 268 ± 20 минут; скорость кровотока – 311 ± 34 мл/мин; 92,7% сеансов выполнено на артерио-венозной фистуле, 5,9% сеансов – на сосудистом протезе, 0,6% сеансов – на перманентном центральном венозном катетере; скорости кровотока и продолжительность сеансов не различались значимо при разных типах сосудистого доступа. Скорость потока диализата в 97% сеансов диализа составляла 500 мл/мин, редко – 600-800 мл/мин. В среднем артериальное давление (АД) перед сеансом составляло 140 ± 23 и 84 ± 15 мм рт. ст., соответствуя целевому (<140 и 90 мм рт. ст.) у 57% женщин и 48% мужчин. Медиана уровня гемоглобина равнялась 110 г/л, ИР – 99÷118 г/л; доля определений в целевом диапа-

ⁱⁱ Кастелларнау А. Способ определения коэффициента снижения или значения Kt/V при проведении заместительной почечной терапии и устройство для реализации этого способа. Патент на изобретение. Номер патента: 2463082 Страна: Россия Год: 2012. Дата регистрации: 20.06.2008 Номер заявки: 2010101592/14 Патентообладатель: Б.Браун Авитум АГ.

Таблица 1
Результаты определения обеспеченной дозы диализа различными способами

	ДСМ, %	spKt/V	eKt/V	UV-Kt/V	UV-e	stdKt/V
женщины	77±4	1,72±0,20	1,50±0,17	1,57±0,19	0,07±0,11	2,32±0,12
мужчины*	72±5	1,52±0,21	1,35±0,18	1,44±0,20	0,09±0,10	2,21±0,15
все	74±5	1,60±0,23	1,40±0,19	1,49±0,21	0,08±0,11	2,26±0,15

ДСМ – доля снижения мочевины (за сеанс), %;
 Kt/V: sp – однопуловый, e – выровненный, UV – рассчитанный по фотометрии в ультрафиолетовом (UV) спектре; std – стандартный по Gotch F.A.-Leyboldt J.K. [21, 31];
 UV-e – разница между UV-Kt/V и eKt/V;
 * – значения всех показателей для мужчин значимо отличались от таковых для женщин (p<0,05).

Таблица 2
Параметры моделей регрессии предсказания eKt/V по UV-Kt/V

модель	коэффициенты	скорректированный R ²	критерий Фишера	p
линейная	(e)=0,819×(UV)+0,194	0,750±0,097	2857	<0,00001
ln	(e)=1,156×ln(UV)+0,957	0,744±0,098	2758	<0,00001
квадратичная	(e)=0,015×(UV) ² + 0,754×(UV)+0,249	0,750±0,097	1427	<0,00001
экспоненциальная	(e)=0,586×exp(0,580)	0,738±0,073	2678	<0,00001

зоне (100-120 г/л) – 64%, еще в 15% случаев уровень гемоглобина превышал 120 г/л без терапии эритропоэтином. Содержание альбумина в крови – 40±3 г/л; индекс массы тела 25,7±4,5. Объем ультрафильтрации (УФ) за сеанс – 2,2±1,0 л.

Результаты

Результаты оценки обеспеченной дозы диализа различными способами представлены в таблице 1.

На рисунке 3 представлена связь между результатами определения Kt/V двумя методами – расчетом по формуле J. Daugirdas [13] из уровней мочевины до и после сеанса и фотометрически опцией Ademia.

При выборе наилучшей регрессионной формулы среди представленных в таблице 2 наибольшим скорректированным коэффициентом детерминации и критерием Фишера в дисперсионном анализе регрессии обладала линейная модель.

Коэффициент корреляции между eKt/V и UV-Kt/V составил во всей группе 0,868 (p<0,001), не различаясь для подгрупп мужчин (0,861) и женщин (0,830). Разница между UV-Kt/V и eKt/V составила во всей группе 0,083±0,106. Таким образом, систематическая ошибка фотометрического метода (если биохимический принять за референтный) +5,7%, а случайная ±7,3%; ошибки не различались существенно у мужчин и у женщин (6,4% и 4,8% – систематические; 7,5% и 7,1% случайные).

На рисунке 4 представлен график Бланда-Альтмана [9] анализа различий в результатах определения Kt/V двумя методами в зависимости от вели-

чины Kt/V (определенной как среднее значение для каждой пары eKt/V и UV-Kt/V). Отсутствие значимой систематической ошибки (0,08 единицы Kt/V или 5,5%), независимость разброса различий в результатах двух методов от значения Kt/V говорит о хорошей согласованности методов.

На рисунке 5 представлена зависимость eKt/V и UV-Kt/V и разности значений для каждой пары от скорости кровотока на сеансе диализа. Зависимости лучше описываются квадратичными кривыми: для eKt/V коэффициент детерминации 4%, (критерий Фишера в дисперсионном анализе регрессии – 21,4; p<0,001), для UV-Kt/V коэффициент детерминации 0,3%, (критерий Фишера в дисперсионном анализе регрессии – 1,974;

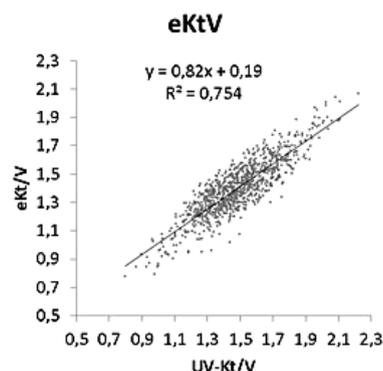


Рис. 3. Связь между биохимически и фотометрически определенными индексами Kt/V

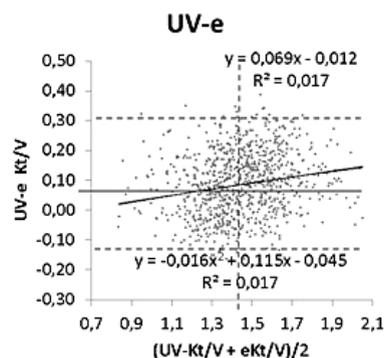


Рис. 4. График Бланда-Альтмана, демонстрирующий распределение различий в определении Kt/V двумя методами от величины Kt/V. По горизонтальной оси – среднее значение между eKt/V и UV-Kt/V; по вертикальной оси – разность между UV-Kt/V и eKt/V.

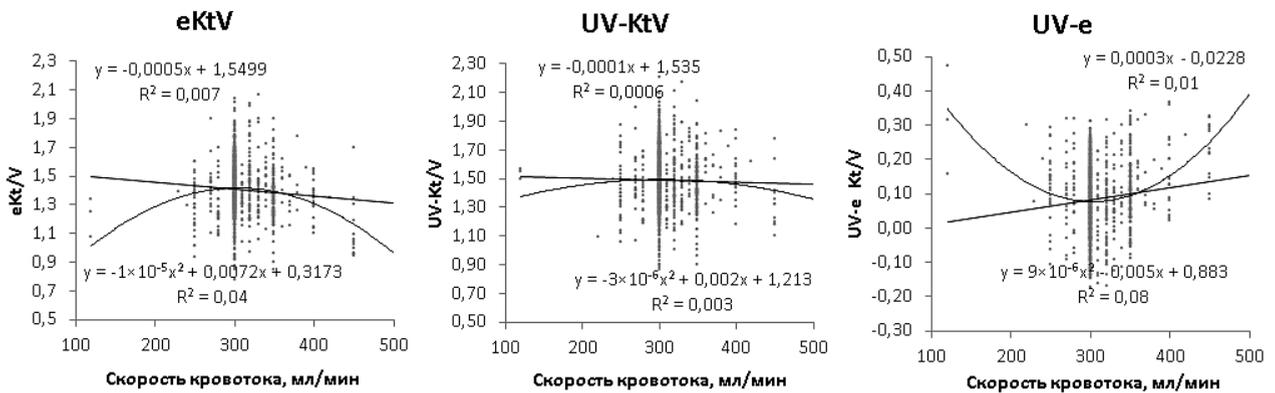


Рис. 5. Зависимость результатов определения Kt/V двумя методами и их разности от скорости кровотока по экстракорпоральному контуру UV-eKt/V – разность между UV-Kt/V и eKt/V.

$p=0,14$), для разности значений Kt/V коэффициент детерминации 8%, (критерий Фишера в дисперсионном анализе регрессии – 32,6; $p<0,001$); в последнем случае значим и линейный компонент зависимости (критерий Фишера – 7,6; $p=0,006$), свидетельствующий о тенденции к большей разнице при увеличении кровотока (коэффициент детерминации 0,8%).

Коэффициенты детерминации в линейных и квадратичных моделях зависимости разницы в определении Kt/V двумя методами от массы тела пациентов, от объема ультрафильтрации на сеансе диализа, от исходного уровня мочевины до диализа, а также от возраста и длительности заместительной почечной терапии составляли менее 0,7% и зависимости оказались незначимыми. Не достигли статистической значимости параметры регрессии различий в результатах определений против систолического или диастолического артериального давления. Полностью отсутствовала зависимость различий в результатах от уровня азотемии (мочевина и креатинин до диализа) или от доли снижения мочевины за сеанс, а также от и уровня гемоглобина. Не выявлено различий в разностях между результатами определений Kt/V в подгруппах по основному диагнозу (рис. 6).

Если в целом коэффициент корреляции между eKt/V и UV-Kt/V составил 0,868, то при анализе индивидуальных данных для каждого пациента сила связи колебалась в диапазоне $0,477 \pm 0,997$; $p<0,05$ для 76% пациентов, тогда как для остальных связь была слабой или статистически незначимой. Одной из причин слабой связи между результатами определений Kt/V двумя методами могли быть искажения в графиках UV-Kt/V. Нелинейность графи-

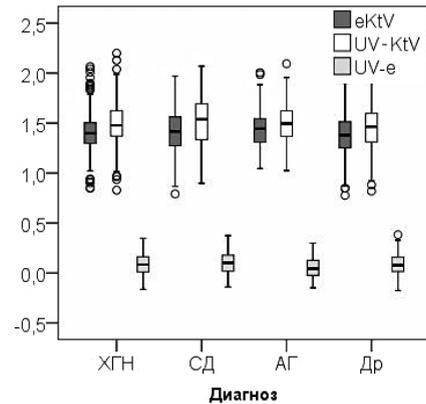


Рис. 6. Результаты измерения Kt/V в подгруппах по диагнозу основного заболевания UV-e – разность между UV-Kt/V и eKt/V.

ка отмечена в 0,7% случаях (на 87 из 12 381 сеансов), при этом в 13% из этих случаев нелинейность была связана с ухудшением забора крови в экстракорпоральный контур, в 11% случаев – с рециркуляцией по сосудистому доступу, в 11% – с эпизодами гипотонии, в 3% – с проблемами забора крови, потребовавшими временной циркуляции в отсоединенном экстракорпоральном контуре (рис. 7).

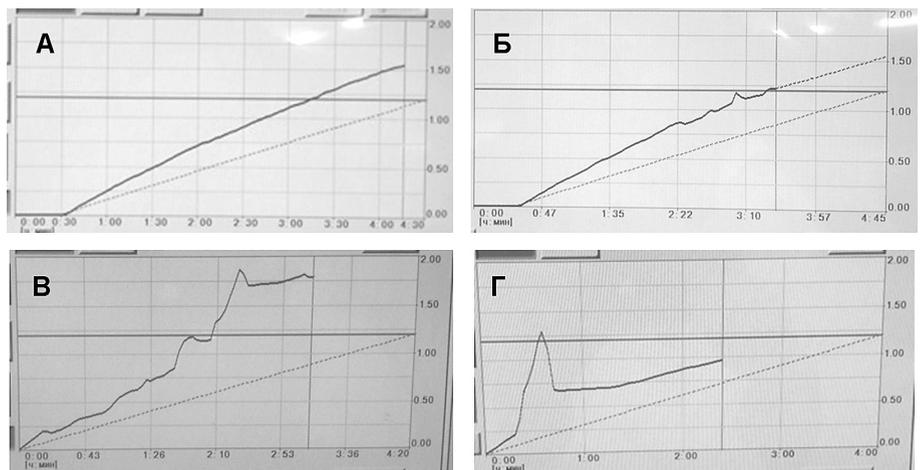


Рисунок 7. Нелинейность графика UV-Kt/V и ее возможные причины. А – линейный график; Б – эпизоды гипотонии; В – Несостоятельность сосудистого доступа; Г – Циркуляция по контуру.

Обсуждение

В настоящем исследовании на материале годовичного наблюдения среди 143 пациентов (12 381 сеансов, на 97% из которых зафиксированы данные фотометрически определенного Kt/V – UV-Kt/V) продемонстрировано хорошее соответствие UV-Kt/V и выровненного eKt/V, рассчитанного классическим методом по динамике уровней мочевины до и после сеанса диализа. Систематическая ошибка по отношению к методу, принятому за референтный, составила +5,7%, случайная – 7,3%. Аналогичные оценки методов по данным опубликованных работ представлены в таблице 3. Наш более крупный набор данных, чем в других исследованиях, позволил построить дополнительные регрессионные модели в рамках поиска возможных причин расхождения результатов оценки обеспеченной дозы диализа двумя методами. В частности, тенденция к большему расхождению результатов выявлена при крайних значениях скорости кровотока (существенно выше и ниже среднего). Расхождение не было связано с объемами ультрафильтрации, а также с полом, возрастом и диагнозом.

В целом, точность результатов определения дозы диализа спектрофотометрически выше, чем при использовании ионного диализанса. В специально спланированном эксперименте на модифицированных аппаратах результаты измерения клиренса электролитов высоко коррелировали с клиренсом мочевины, рассчитанными как по пробам крови ($r=0,867$), так и по пробам диализата ($r=0,82$) с ошибками $-1,9\pm 4,0\%$ и $-1,7\pm 4,7\%$, соответственно [28]. Однако в целом, по данным измерений в рутинной практике оценка обеспеченной дозы диализа по ионному диализансу существенно занижает Kt/V. В значительной части это происходит из-за неточности оценки объема распределения мочевины по Watson [51], поскольку ис-

пользование для этой цели оценки V по данным биоимпеданса снижает систематическую ошибку в несколько раз [4, 6, 37]. Сопоставимо снижает систематическую ошибку использование для расчета V кинетического моделирования мочевины (на предыдущем сеансе) вместо антропометрического измерения [39]. Впрочем, все это не уменьшает случайную ошибку, которая часто превышает 20% [6, 37]. Более того, по данным K. Moret et al использование V из кинетической модели мочевины существенно завышает (до 15%) оценку при низких значениях Kt/V и занижает – при высоких (примерно на ту же величину) [39].

Зависимость результатов определения дозы диализа от метода расчета V побуждает некоторых авторов предложить отказаться от нормализации дозы диализа по V совсем и рассчитывать Kt [35]. Существенно меньшие ошибки (-3%) и больший коэффициент корреляции (0,91) были получены при измерении дозы по ионному диализансу [38] при малой дозе диализа ($spKt/V=1,13\pm 0,02$), не применяемой в настоящее время на практике.

Вероятными причинами отклонения в результатах является потенциальное несоответствие клиренсов диализатора по мочеvine и натрию; небольшая – иногда 1 раз в 30 минут – частота измерения клиренса, оставляющая без внимания значительные промежутки времени, также может снижать точность оценок. Частично несоответствия связаны с тем, что Kt/V, полученный с помощью ионного диализанса (по определению являющийся однопуловым), сравнивают с двухпуловым Kt/V. Считается, что измерение ионного диализанса может привести к системной нагрузке натрием, особенно, при высоких клиренсах, что приводит к снижению градиента кондуктивности [22] и изменению соотношения клиренсов мочевины и натрия. Двухнаправленные изменения кондуктивности могут сгладить этот эффект.

Таблица 3

Оценки методов измерения Kt/V *on-line*

метод		число пациентов/ сеансов	коэфф. корреляции	систематическая ошибка	случайная ошибка
фотометрия*	Ademia	143/1001		+0,08 (+5,7%)	0,11(7,3%)
фотометрия [10]	Ademia	18/217	0,801	+0,10 (+8%)	0,08(6,4%)
ионный диализанс [3]	Diascan	48/108	0,808	- (-28,5%)	-
ионный диализанс [2]	Diascan	106/1020	0,56	-0,07 (-6%)	-
ионный диализанс [11]	Diascan	-/50	-	-0,14 (-11%)	-
ионный диализанс [42]	OCM	24/96	0,89	- (-6%)	-
ионный диализанс [6]	OCM	35/35	0,71	-0,36÷ +0,1* (-24÷ +5%)	0,37(24%)
ионный диализанс [32]	OCM	10/65	-	-0,36÷ +0,04* (-24÷ +2,7%)	0,25÷ 0,42* (18÷ 28%)
ионный диализанс [5]	OCM	17/136	0,69	-0,35 (-28%)	-
ионный диализанс [4]	OCM	35/35	-	(-22÷ -1,9%)*	-

* данная работа

* – в зависимости от метода определения V

«-» – данные не представлены в публикации

В сравнении с ионным диализансом фотометрический метод демонстрирует меньшую систематическую и случайную ошибки. Тем не менее, они остаются существенными (табл. 3), и требуются дополнительные исследования для создания оптимальных алгоритмов уменьшения ошибок оценки обеспеченной дозы.

Одним из источников ошибок в спектрофотометрическом методе является то обстоятельство, что при фактическом ухудшении очищения в результате снижения кровотока или частичного тромбирования диализатора уровень мочевины в диализате снижается, отчего увеличивается наклон кривой и расчетный алгоритм воспринимает это как увеличение клиренса; график снижения уровня хромофоров в отработанном диализате становится ломаным, а не классическим экспоненциальным [52]. В этом случае результаты измерения учитывать нельзя, пока не будут разработаны алгоритмы компенсации этих искажений. В нашем наблюдении сеансов с искаженным графиком было 0,7% случаев, и хотя исключение этих данных из анализа не изменяет значимо результатов сопоставления Kt/V, полученных фотометрически и биохимически, для каждого пациента в отдельности появление таких графиков указывает на нестабильность обеспечения дозы диализа. Различия между результатами двух методов имели тенденцию к возрастанию при малых и больших скоростях кровотока (в сравнении со средними – 311 мл/мин в нашем наблюдении). Возможно, малый установленный кровоток отражает наличие проблем с сосудистым доступом, а при очень большом – чаще встречаются отклонения фактического кровотока от установленного или существенная рециркуляция по сосудистому доступу. Возможно также, что на сеансах диализа при больших кровотоках присутствовал большой вклад конвекционного транспорта, а соотношения результатов биохимических измерений дозы и фотометрических в этих условиях не изучены.

Заключение

В целом фотометрический метод определения дозы диализа является надежным и дешевым способом контроля обеспеченной дозы на каждом сеансе диализа, независимым от параметров диализной терапии и клинических характеристик пациентов. Перспективы улучшения его точности связаны с оптимизацией алгоритмов анализа получаемых *on-line* данных.

Раскрытие конфликта интересов: Г.А. Земченков, А.Б. Сабодаш, Н.С. Казанцева и О.В. Макарова являются сотрудниками диализного центра Б. Браун Авитум Руссланд Клиникс.

Литература

1. Земченков А.Ю., Андрусев А.М. О рекомендациях Российского Диализного общества по оценке качества оказания медицинской помощи при подготовке к началу заместительной почечной терапии и проведении лечения диализными методами взрослых пациентов с ХБП V стадии. *Нефрология и Диализ*. 2015. 17(1): стр 20-28.
2. Лауутин С.В., Люсов В.С., Шутков Е.В., Шувалов Е.В. Метод измерения полученной диализной дозы на основе диализанса (Dt/V) и традиционным методом ее расчета по формуле Даунирдаса (Kt/V). *Нефрология*. 2009. 13(3): 131.
3. Левыкина Е.Н., Спиридонов В.Н., Суглобова Е.А., Савченко М.А. К вопросу об определении эффективности сеанса гемодиализа по ионному диализансу. *Нефрология*. 2010. 14(3): 96-98.
4. Aatif T., Hassani K., Alayoud A. et al. Quantification of hemodialysis dose: what Kt/V to choose? *Int. J. Artif. Organs*. 2014. 37(1): 29-38.
5. Al Saran K., Sabry A., Abdulhafour M., Yebia A. On-line conductivity monitoring of dialysis adequacy versus Kt/V derived from urea reduction ratio: A prospective study from a Saudi center. *Int. J. Nephrol. Renovasc. Dis.* 2009. 2: 27-31.
6. Alayoud A., Montassir D., Hamzi A. et al. The Kt/V by ionic dialysance: Interpretation limits. *Indian J. Nephrol.* 2012. 22(5): 333-9.
7. Arund J., Tanner R., Ublin F., Fridolin I. Do only small uremic toxins, chromophores, contribute to the online dialysis dose monitoring by UV absorbance? *Toxins (Basel)*. 2012. 4(10): 849-61.
8. Basile C., Casino F., Lopez T. Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates Kt/V in a simple and accurate way. *Am. J. Kidney. Dis.* 1990. 15: 40-45.
9. Bland J.M., Altman D.G. Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology*. 2012. 116(1): 182-5.
10. Castellarnau A., Werner M., Günthner R., Jakob M. Real-time Kt/V determination by ultraviolet absorbance in spent dialysate: technique validation. *Kidney Int.* 2010. 78(9): 920-5.
11. Chesterton L.J., Priestman W.S., Lambie S.H. et al. Continuous online monitoring of ionic dialysance allows modification of delivered hemodialysis treatment time. *Hemodial. Int.* 2006. 10(4): 346-50.
12. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt/V: an analysis of error. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1993. 4(5): 1205-13.
13. Daugirdas J.T., Schneditz D. Overestimation of hemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO J.* 1995. 41(3): M719-24.
14. Daugirdas J.T., Tattersall J.E. Automated monitoring of hemodialysis adequacy by dialysis machines: potential benefits to patients and cost savings. *Kidney Int.* 2010. 78(9): 833-5.
15. Donadio C., Calia D., Ghimenti S. et al. Uric acid is the major determinant of absorbance in spent dialysate allowing spectrophotometric evaluation of dialysis dose. *J. Nephrol.* 2014. 27(3): 331-7.
16. Enberg P., Fridolin I., Holmar J. et al. Utilization of UV

absorbance for estimation of phosphate elimination during hemodiafiltration. *Nephron Clin. Pract.* 2012. 121(1-2): c1-9.

17. *Fridolin I., Karai D., Kostin S., Ubar R.* Accurate dialysis dose evaluation and extrapolation algorithms during online optical dialysis monitoring. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 2013. 60(5): 1371-7.

18. *Gal G., Grof J., Kiss E.* Continuous monitoring of the efficiency of haemodialysis by recording the UV transmittance of the dialysis solution. *Acta Chir. Hung* 1983. 24(4): 231-239.

19. *Garred L.J., DiGiuseppe B., Chand W. et al.* KT/V and protein catabolic rate determination from serial urea measurement in the dialysate effluent stream. *Artif. Organs.* 1992. 16(3): 248-255.

20. *Garred L.J., St. Amour. N.R., McCready W.G., Canaud B.C.* Urea kinetic modeling with a prototype urea sensor in the spent dialysate stream. *ASAIO J.* 1993. 39(3): M337-41.

21. *Gotch F.A.* Evolution of the single-pool urea kinetic model. *Semin. Dial.* 2001. 14(4): 252-6.

22. *Gotch F.A., Panlilio F.M., Buyaki R.A. et al.* Mechanisms determining the ratio of conductivity clearance to urea clearance. *Kidney Int. Suppl.* 2004. (89): S3-24.

23. *Gotch F.A., Sargent J.A.* A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int.* 1985. 28(3): 526-34.

24. *Holmar J., Fridolin I., Ublin F. et al.* Optical method for cardiovascular risk marker uric acid removal assessment during dialysis. *Scientific World Journal.* 2012. 2012: 486-506.

25. *Holmar J., Ublin F., Ferenets R. et al.* Estimation of removed uremic toxin indoxyl sulphate during hemodialysis by using optical data of the spent dialysate. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2013. 2013: 6707-10.

26. *Jindal K.K., Manuel A., Goldstein M.B.* Percent reduction in blood urea concentration during hemodialysis (PRU). *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs.* 1987. 33: 286-288.

27. *Klein E., Montalvo J.G., Wawro R. et al.* Continuous monitoring of urea levels during hemodialysis. *Int. J. Artif. Organs.* 1978. 1(3): 116-22.

28. *Kuhlmann U., Goldau R., Samadi N. et al.* Accuracy and safety of online clearance monitoring based on conductivity variation. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001. 16(5): 1053-8.

29. *Kumar S., Khosravi M., Massart A. et al.* The effects of racial differences on body composition and total body water measured by multifrequency bioelectrical impedance analysis influence delivered Kt/V dialysis dosing. *Nephron Clin. Pract.* 2013. 124(1-2): 60-6.

30. *Lauri K., Tanner R., Jerotškaja J. et al.* HPLC study of uremic fluids related to optical dialysis adequacy monitoring. *Int J Artif Organs.* 2010. 33(2): 96-104.

31. *Leyboldt J.K., Jaber B.L., Zimmerman D.L.* Predicting treatment dose for novel therapies using urea standard Kt/V. *Semin. Dial.* 2004. 17: 142-145.

32. *Lindley E.J., Chamney P.W., Wuepper A. et al.* A comparison of methods for determining urea distribution volume for routine use in on-line monitoring of haemodialysis adequacy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009. 24(1): 211-6.

33. *Lowrie E.G., Laird N.M., Parker T.F., Sargent J.A.* Effect of the hemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N. Engl. J. Med.*

1981. 305(20): 1176-81.

34. *Maduell F., Garcia-Valdecasas J., Garcia H. et al.* Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1997. 12(9): 1928-33.

35. *Maduell F., Vera M., Arias M. et al.* Influence of the ionic dialysance monitor on Kt measurement in hemodialysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2008. 52(1): 85-92.

36. *Mann H., Abbas S., Stiller S.* Kt/V a measure for quality control of haemodialysis therapy: how valid is it? *Prilozi.* 2008. 29(2): 51-60.

37. *Manzoni C., Di Filippo S., Corti M., Locatelli F.* Ionic dialysance as a method for the on-line monitoring of delivered dialysis without blood sampling. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. 11(10): 2023-30.

38. *McIntyre C.W., Lambie S.H., Taal M.W., Fluck R.J.* Assessment of haemodialysis adequacy by ionic dialysance: inpatient variability of delivered treatment. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2003. 18(3): 559-63.

39. *Moret K., Beerenhout C.H., van den Wall Bake A.W.* Ionic dialysance and the assessment of Kt/V: the influence of different estimates of V on method agreement. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. 22(8): 2276-82.

40. *Müller-Deile J., Lichtinghagen R., Hermann H., Schmitt R.* Online Kt/V Monitoring in Haemodialysis by UV Absorbance: Variations during Intra-Dialytic Meals. *Blood. Purif.* 2014. 37: 113-118.

41. *Ozaki M., Hori J., Okabayashi T.* Evaluation of urea reduction ratio estimated from the integrated value of urea concentrations in spent dialysate. *Ther. Apher. Dial.* 2014. 18(2): 193-201.

42. *Racki S., Zaputović L., Maleta I.* Assessment of hemodialysis adequacy by ionic dialysance: comparison to standard method of urea removal. *Ren. Fail.* 2005. 27(5): 601-4.

43. *Schoots A.C., Homan H.R., Gladdines M.M. et al.* Screening of UV-absorbing solutes in uremic serum by reversed phase HPLC – change of blood levels in different therapies. *Clin. Chim. Acta.* 1985. 146(1): 37-51.

44. *Smye S.W., Dunderdale E., Brownridge G. et al.* Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis. *Nephron.* 1994. 67(1): 24-29

45. *Swati M., Hase N.K., Srivastava R.* Nanoengineered optical urea biosensor for estimating hemodialysis parameters in spent dialysate. *Anal. Chim. Acta.* 2010. 676(1-2): 68-74.

46. *Tomson R., Fridolin I., Ublin F. et al.* Optical measurement of creatinine in spent dialysate. *Clin. Nephrol.* 2013. 79(2): 107-17.

47. *Ublin F., Fridolin I., Lindberg L. et al.* Estimation of delivered dialysis dose by on-line monitoring of the ultraviolet absorbance in the spent dialysate. *Am. J. Kidney Dis.* 2003. 41(5): 1026-1036.

48. *Ublin F., Fridolin I., Magnusson M., Lindberg L.G.* Dialysis dose (Kt/V) and clearance variation sensitivity using measurement of ultraviolet-absorbance (on-line), blood urea, dialysate urea and ionic dialysance. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006. 21(8): 2225-31.

49. *Vasilevsky A., Konoplev G., Lopatenko O. et al.* On-line monitoring of uric acid concentration in spent dialysate during hemodialysis accompanied by graduated physical exercises

with the bispectral optical sensor. 49th ERA-EDTA congress. May 24-27. 2012. Paris, France. Abstract MP395. Nephrol. Dial. Transplant. 2012. 27 (suppl 2): ii208-209.

50. *Vasilevsky A., Konoplev G., Stepanova O., et al.* A novel method for the experimental study of the kinetics of uremic markers during hemodialysis with optical spectral sensors. 51st ERA-EDTA Congress. May 31st June 3. 2014. Amsterdam, The Netherlands. Abstract MP395. Nephrol. Dial. Transplant. 2014. 29 (suppl 3): iii461.

51. *Watson P.E., Watson I.D., Batt R.D.* Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. Am. J. Clin. Nutr. 1980. 33(1): 27–39.

52. *Zemchenkov G.A., Sabodash A.B., N. Kazansteva N.S. et al.* Possibilities for improvement of delivered dose monitoring while measuring on-line Kt/V by absorbtometry. World Congress of Nephrology 2015. March 13-17. Cape Town, South Africa. Abstract SAT478.

Дата получения статьи: 12.04.2015

Дата принятия к печати: 10.06.2015