

# Интрадиализная артериальная гипотензия и ее профилактика при помощи мониторинга относительного объема крови

(Обзор литературы)

**А.Г. Строков, В.А. Терехов, В.А. Гаврилин, Я.Л. Поз**  
**ФГУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов им. академика В.И. Шумакова» Минздравоохранения РФ, Москва**

## Intradialysis hypotension and its prevention by relative blood volume monitoring

*Review*

**A.G. Strokov, V.A. Terekhov, V.A. Gavrilin, Y.L. Poz**  
**V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation, Moscow**

**Ключевые слова:** гемодиализ, сердечно-сосудистая патология, интрадиализная гипотензия, относительный объем крови.

Пациенты на программном гемодиализе отличаются высокой смертностью от сердечно-сосудистой патологии, одним из компонентов которой является сердечная недостаточность (СН). Важную роль в развитии СН играют повторяющиеся эпизоды ишемии миокарда вследствие интрадиализной гипотензии при уменьшении внутрисосудистого объема на фоне быстрой ультрафильтрации. Изучение динамики относительного объема крови (ООК) в ходе диализа с помощью специальных мониторов позволяет в режиме реального времени отслеживать изменение внутрисосудистого объема и оценивать эффективность мероприятий, направленных на поддержание его постоянства. В этом направлении наиболее перспективными представляются системы автоматического регулирования параметров процедуры, однако для их разработки необходимы дальнейшие исследования.

It is well recognized that haemodialysis patients display highly elevated rates of cardiac mortality. One of the main causes of mortality is heart failure (HF). Myocardial ischemia due to repeated hypotension events during rapid ultrafiltration and depletion of intravascular volume (IV) play important role in the HF genesis. Monitoring of the relative blood volume (RBV) allows one to control IV changes and to evaluate effectiveness of measures of IV maintenance. Automatic feedback systems that control certain haemodialysis parameters in response to changes in RBV are promising. However further investigations are needed for their adaptation.

**Key words:** haemodialysis, cardiovascular disorders, dialysis hypotension, relative blood volume.

Гемодиализ в течение более полувека остается основным методом заместительной почечной терапии. Однако, несмотря на постоянное совершенствование диализных технологий и определенные успехи в лечении осложнений хронической почечной недостаточности у пациентов на программном гемодиализе, заболеваемость и смертность в диализной популяции существенно превышают эти показатели в общей популяции. Долговременная выживаемость диализных пациентов значительно уступает таковой у пациентов с почечным трансплантатом [1].

Достоверно показано, что диализные пациенты отличаются чрезвычайно высоким уровнем смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [15]. При этом сердечно-сосудистая патология у больных ХПН имеет несколько отличающиеся факторы риска и связывается с другими патофизиологическими механизмами, чем в общей популяции. Характерное для общей популяции атеросклеротическое

поражение артерий не столь часто встречается у пациентов на гемодиализе, и высокие показатели сердечно-сосудистой смертности у них определяются в основном комбинацией сердечной недостаточности и внезапной остановки сердца [18]. В развитии сердечной недостаточности у пациентов на программном гемодиализе немаловажная роль отводится возникающей в ходе сеансов гемодиализа и связанной с эпизодами артериальной гипотензии ишемии миокарда [21].

Известно, что при атеросклеротическом поражении коронарных артерий повторяющиеся эпизоды ишемии приводят к развитию дисфункции миокарда левого желудочка, персистирующей даже после восстановления нормальной коронарной перфузии. Такое состояние называют «глушением» миокарда. В общей популяции подобная патология описана как одна из причин развития недостаточности кровообращения при ишемической болезни сердца [6]. У диализных пациентов, учитывая высокую распространенность таких патологических факторов, как гипертрофия

миокарда с уменьшением коронарного резерва, снижение эластичности крупных сосудов и самого миокарда, кальцификация сосудов до уровня артериол и других, состояние «оглушения» миокарда может быть более выраженным, а его влияние на функции миокарда более драматичным, чем в общей популяции. На фоне характерного для диализной популяции ремоделирования сердечно-сосудистой системы тканевая перфузия зависит в первую очередь от перфузионного давления [4], поэтому эпизоды артериальной гипотензии в ходе сеансов гемодиализа неминуемо приводят к развитию ишемии миокарда и в перспективе к усугублению его дисфункции.

Наличие ишемического повреждения миокарда в ходе гемодиализа было показано в различных исследованиях по данным электрокардиографии и при изучении концентраций маркеров повреждения миокарда [27]. При радиоизотопной вентрикулографии и эхокардиографии у пациентов с артериальной гипотензией отмечалось нарушение сократимости миокарда. Количественное снижение величины коронарного кровотока было подтверждено и данными позитронно-эмиссионной томографии. При этом было показано, что снижение кровоснабжения миокарда и нарушение его контрактильности четко связаны с двумя факторами – объемом ультрафильтрации и выраженностью артериальной гипотензии [22]. Это и неудивительно, поскольку уменьшение внутрисосудистого объема на фоне быстрого удаления жидкости (ультрафильтрации) в ходе гемодиализа является основным механизмом развития артериальной гипотензии.

Интрадиализная артериальная гипотензия остается наиболее частым осложнением гемодиализа, сопровождающим, по данным разных авторов, до 20–30% сеансов диализа. Развитие артериальной гипотензии не только создает дискомфорт для пациента и отражается на эффективности гемодиализа, но оказывает существенное влияние на результаты программного диализного лечения в целом [7]. На фоне эпизодов интрадиализной гипотензии могут развиваться серьезные ишемические повреждения миокарда, головного мозга, кишечника. Повторные эпизоды гипотензии, как уже отмечалось, способствуют развитию недостаточности кровообращения, наличие которой существенно снижает показатель выживаемости в диализной популяции. При анализе больших массивов данных была четко показана связь низкого последдиализного артериального давления с увеличением смертности [31]. Кроме того, развитие артериальной гипотензии в ходе сеансов гемодиализа осложняет достижение пациентом «сухого» веса, а персистирующая гипергидратация, в свою очередь, является еще одним независимым фактором риска смертности в диализной популяции [30].

Таким образом, интрадиализная гипотензия является наиболее частым осложнением гемодиализа, существенно влияющим на результаты лечения. Поэтому разработка мероприятий, позволяющих предупредить данное осложнение или хотя бы снизить его частоту и выраженность, является одним из основных направлений повышения адекватности программного гемодиализа.

Механизм развития артериальной гипотензии в ходе гемодиализа сложен и многообразен. Известно, что даже при нулевой ультрафильтрации не исключено возникновение подобной побочной реакции. Активация системы комплемента и клеточных элементов крови при контакте с элементами экстракорпорального контура и диализирующей жидкостью,

изменения электролитного состава плазмы, повышение температуры тела и многие другие факторы могут приводить к снижению артериального давления. Однако основным пусковым механизмом артериальной гипотензии является обеднение внутрисосудистого объема на фоне массивной ультрафильтрации.

При стандартной трехразовой в неделю программе гемодиализа у пациента с анурией в междиализные промежутки даже при соблюдении диетических ограничений накапливается избыточная жидкость, при этом допустимым считается уровень гипергидратации до 4,5% массы тела [19]. Соответственно, скорость ультрафильтрации при 4-часовом гемодиализе может превышать 1% массы тела в час. На фоне гемоконцентрации растет осмолярность плазмы и онкотическое давление плазменных белков, что приводит к привлечению жидкости из интерстициального пространства. Тем не менее данный механизм не позволяет компенсировать объем, удаляемый в виде ультрафильтрата: скорость восполнения внутрисосудистого объема существенно уступает скорости ультрафильтрации [28]. Быстрое снижение внутрисосудистого объема компенсируется веноконстрикцией, прежде всего объемных венозных сосудов легких и брюшной полости, что улучшает приток крови к сердцу и наполнение его камер; повышением артериального тонуса, напрямую влияющим на артериальное давление и увеличивающим периферическое сопротивление; а также повышением частоты сердечных сокращений и ударного объема. Однако описанное выше патологическое ремоделирование сердечно-сосудистой системы делает эти механизмы действенными далеко не во всех случаях. В определенных ситуациях сочетание критического падения внутрисосудистого объема и неадекватности компенсаторных механизмов может приводить к недостаточному возврату крови к сердцу, активации кардиопрессорного эффекта и внезапному развитию артериальной гипотензии [12, 25].

Соответственно, при обеспечении оптимальности всех прочих параметров гемодиализа (применение биосовместимых диализных мембран и стерильного диализата, правильный подбор электролитного состава диализирующей жидкости, контроль температурного баланса и пр.) основой профилактики артериальной гипотензии становится отработка и применение мероприятий, направленных на поддержание постоянства внутрисосудистого объема.

Об относительных изменениях внутрисосудистого объема на фоне ультрафильтрации можно косвенно судить по изменениям концентрации не удаляемых при диализе компонентов крови, например, плазменного белка или гемоглобина.

По формуле  $\Delta OK (\%) = [(C_o - C_t) - 1] \times 100$ , где  $\Delta OK (\%)$  – процентное изменение объема крови,  $C_o$  – исходная концентрация компонента крови,  $C_t$  – концентрация на данный момент, нетрудно рассчитать изменение объема крови в процентах к исходному уровню.

Исследования динамики относительного объема крови (ООК) в ходе диализа, по данным серий лабораторных измерений, проводились давно, однако широкое распространение оценка относительного объема крови получила после внедрения специальных мониторов, позволяющих в режиме реального времени отслеживать изменения концентрации гемоглобина и гематокрита за счет оптического сканирования крови в экстракорпоральном контуре или концентрации белка (включая гемоглобин) – за счет ультразвукового сканирования [13].

Хотя некоторые авторы отмечали существенные отклонения результатов определения гемоглобина, гематокрита и белка мониторами ООК в сравнении с лабораторными данными, в большинстве исследований показана высокая корреляция показаний мониторов ООК с лабораторными исследованиями [2, 14].

Изменения концентрации того или иного компонента четко отражают динамику ООК при соблюдении двух условий. Во-первых, общее количество вещества в системе кровообращения должно быть неизменным. Так, внутреннее кровотоечение на фоне гепаринизации монитором ООК будет восприниматься как повышение внутрисосудистого объема, а введение эритроцитарной массы – как быстрое падение ООК.

Вторым условием является гомогенность крови во всех отделах системы кровообращения. Однако такое допущение не вполне справедливо. Известно, что общий гематокрит всегда ниже гематокрита венозной или артериальной крови вследствие динамического разведения крови в мелких артериолах и венах. Соотношение общего гематокрита и гематокрита в крупных сосудах составляет в норме 0,91. При стабильной величине данного соотношения показатели ООК достаточно полно отражали бы реальное изменение внутрисосудистого объема. Однако в ходе диализа, как уже отмечалось, снижение емкости капиллярного русла является одним из основных компенсаторных механизмов в ответ на дегидратацию. Перераспределение крови с низким гематокритом из капиллярного русла может оказывать влияние на показатель ООК. По данным некоторых исследований, это приводит к существенной (до 10%) недооценке падения внутрисосудистого объема при сравнении показателя ООК с данными референсных дилуционных методик [23].

Кроме того, влияние может оказывать мобилизация депонированной крови, при которой быстрое повышение гематокрита монитором ООК воспринимается как падение внутрисосудистого объема. Даже перераспределение объемов крови при изменении положения тела пациента или физической нагрузке может оказывать существенное влияние на показатель ООК при неизменном внутрисосудистом объеме [3, 8].

Таким образом, на показатель ООК в ходе гемодиализа оказывают влияние не только изменения внутрисосудистого объема, но и многочисленные компенсаторные механизмы, включающиеся в ответ на быструю дегидратацию. Это необходимо учитывать при оценке данных мониторинга ООК.

Исследования в области обеспечения адекватности ультрафильтрации на основании показателя ООК ведутся в трех основных направлениях. Первое – определение взаимосвязи величины падения ООК и частоты артериальной гипотензии, а также выявление индивидуального порогового уровня ООК, при котором развивается артериальная гипотензия. Второе – изучение закономерностей снижения ООК и влияния на этот показатель различных факторов. Третье – отработка режимов диализа, способствующих поддержанию ООК.

В большинстве исследований четкой взаимосвязи между величиной снижения ООК и частотой возникновения артериальной гипотензии выявлено не было [20, 9]. В одном из наиболее обширных исследований было отмечено, что не сама по себе величина падения ООК, а нерегулярность кривой этого показателя в ходе диализа является предиктором артериальной гипотензии [5]. В другом исследовании была отмечена связь артериальной гипотензии с линейным ха-

рактером кривой ООК в отличие от экспоненциального [24]. Отмечалась также связь частоты артериальной гипотензии с величиной падения ООК в первые 30–40 минут течения диализа [2]. Тем не менее признаков, позволяющих достоверно прогнозировать развитие гипотензии, не выявлено.

Более обнадеживающей выглядит оценка индивидуального порога снижения ООК, по достижении которого у конкретного пациента происходит развитие гипотензии. Большинство авторов смогли выявить такое пороговое значение более чем у половины пациентов. В ряде исследований отмечалось, что пороговое значение ООК характерно практически для любого пациента с отработанной «сухой» массой [10].

Подобные наблюдения чрезвычайно важны, поскольку позволяют накопить необходимый опыт для создания алгоритмов, по которым работают системы с обратной связью, в автоматическом режиме регулирующие скорость ультрафильтрации и/или содержание натрия в диализирующем растворе с целью поддержания постоянства ООК. При этом имеется два основных алгоритма работы таких систем. Первый алгоритм направлен на достижение максимального совпадения реальной кривой снижения ООК с тем образцом, который система рассчитывает, исходя из заданного объема ультрафильтрации и других параметров процедуры. Другой алгоритм предполагает быстрое достижение порогового уровня ООК с последующим «балансированием» показателя на значениях, близких к пороговым, но не превышающим таковые. Исследований, в которых эти алгоритмы сравнивались бы в однородных группах пациентов, пока не проводилось.

На сегодняшний день результаты применения таких автоматических систем неоднозначны. Если одни авторы отмечают снижение частоты осложнений в ходе диализов [16, 17], в других исследованиях применение систем с обратной связью на основе данных ООК приводило к повышению показателей заболеваемости и госпитализации, а также смертности у пациентов на программном гемодиализе [26].

Возможность в режиме реального времени отслеживать изменения внутрисосудистого объема позволяет наглядно оценить действенность мероприятий, направленных на поддержание его постоянства, например, эффект от введения осмотически активных растворов, альбумина [3]. Дискретное введение физиологического раствора со скоростью, обеспечивающей постоянство ООК на данном промежутке времени, позволяет косвенно оценить скорость сосудистого восполнения. Именно таким образом было установлено, что при развитии артериальной гипотензии скорость сосудистого восполнения резко (~ с 20 до 4–5 мл/мин) падает [28]. Характер кривой показателя ООК позволяет судить и о степени гидратации пациента. Небольшие значения соотношения величины падения ООК и объема ультрафильтрации свидетельствуют о гипергидратации, и наоборот, существенное падение ООК на единицу объема УФ может быть проявлением избыточной дегидратации [3, 32, 29]. Внимательное и осмысленное изучение кривых ООК с последующей модификацией диализной программы позволяет снизить частоту развития артериальной гипотензии, а у ряда пациентов добиться достижения «сухого веса». Это наглядно показал опыт Лондонского научного медицинского центра [11]. Стоит оговориться, что ручная регулировка скорости ультрафильтрации на основании показателей ООК в ходе диализа не рекомендуется Европейскими указаниями по оптимальной практике гемодиализа [19].

Чрезвычайно интересен вопрос о влиянии на показатель ООК тех режимов диализа, которые изначально направлены на поддержание внутрисосудистого объема – профилирования проводимости диализата (концентрации натрия) и скорости УФ. Подобные исследования, к сожалению, немногочисленны и включают незначительное количество наблюдений. Лишь некоторым авторам удалось показать благоприятное влияние профилирования натрия диализата в отношении поддержания ООК [33], однако влияние это было не столь существенным, чтобы кардинально изменить частоту артериальной гипотензии у исследуемых пациентов, что подтверждалось и клиническими данными [2]. Возможно, это связано с тем обстоятельством, что в исследованиях использовались только те профили, которые были стандартно заложены в программы диализных аппаратов и не позволяли существенных отклонений от базовых значений.

С этой точки зрения системы автоматического регулирования скорости ультрафильтрации и состава диализата могут оказаться гораздо более перспективными. Вполне вероятно, что основываться их работа должна не на одном лишь показателе ООК, а также на показателях частоты сердечных сокращений и артериального давления, которые регистрируются современными диализными аппаратами. Небесполезна была бы интеграция подобных систем с автоматизированными системами баланса натрия, в свою очередь работающими содружественно с мониторами контроля ионного диализанса. Одновременно с этим применение температурных мониторов позволяет поддерживать сосудистый тонус на уровне, способном нивелировать снижение объема циркулирующей крови. Таким образом, стандартный диализный аппарат оснащается сложным комплексом следящих устройств, на основании показаний которых он способен самостоятельно менять определенные параметры процедуры или, по меньшей мере, сообщать оператору о необходимости таких изменений для профилактики осложнений и обеспечения эффективности лечения. Отработка же алгоритмов, согласно которым автомат принимает решения, требует большого объема предварительных исследований, в частности – в той области, которой посвящен данный обзор литературы.

## Литература

1. Бикбов Б.Т., Томилиа Н.А. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2007 гг. // Нефрология и диализ. 2009. Т. 11. С. 146–222.
2. Строков А.Г., Терехов В.А. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе // Нефрология и диализ. 2010. Т. 12. С. 101–105.
3. Строков А.Г., Гаврилин В.А., Терехов В.А. Гипертрофия левого желудочка у пациентов на программном гемодиализе. Вестник трансплантологии и искусственных органов // 2010. Т. 12. С. 48–51.
4. Терехов В.А., Строков А.Г. Показатель относительного объема крови как средство профилактики артериальной гипотензии в ходе гемодиализа // Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2010. Т. 12. С. 101–105.
5. Andrulli S., Colzani S., Mascia F. et al. The role of blood volume reduction in the genesis of intradialytic hypotension // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 40. P. 1244–1254.
6. Barnes E., Dutka D.P., Khan M. et al. Effect of repeated episodes of reversible myocardial ischemia on myocardial blood flow and function in humans // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol. 2002. Vol. 282. P. 1603–1608.
7. Bos W.J., Bruin S., van Olden R.W. et al. Cardiac and hemodynamic effects of hemodialysis and ultrafiltration // Am. J. Kidney Dis. 2000. Vol. 35. P. 819–826.
8. Banerjee A., Kong C., Farrington K. The haemodynamic response to submaximal exercise during isovolaemic haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 1528–1532.
9. Booth J., Pinney J., Davenport A. Do changes in relative blood volume monitoring correlate to hemodialysis-associated hypotension? // Nephron. Clin. Pract. 2010. Vol. 117. P. 179–183.
10. Barth C., Boer W., Garzoni D. et al. Characteristics of hypotension-prone haemodialysis patients: is there a critical relative blood volume? // Nephrol. Dial. Transplant. 2003. Vol. 3. P. 1353–1360.
11. Ballantine L., Barcellos B. A quality initiative – can we reduce the incidence of hypotension during hemodialysis? // CANNT J. 2004. Vol. 14. P. 26–31.
12. Converse R.L. Jr, Jacobsen T.N., Jost C.M. et al. Paradoxical withdrawal of reflex vasoconstriction as a cause of hemodialysis-induced hypotension // J. Clin. Invest. 1992. Vol. 90. P. 1657–1665.
13. Dasselaar J.J., Huisman R.M., de Jong P.E., Franssen C.F. Measurement of relative blood volume changes during haemodialysis: merits and limitations // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. P. 2043–2049.
14. Dasselaar J.J., Huisman R.M., de Jong P.E., Franssen C.F. Relative blood volume measurements during hemodialysis: comparisons between three noninvasive devices // Hemodial. Int. 2007. Vol. 11. P. 448–455.
15. Foley R.N., Parfrey P.S., Sarnak M.J. Clinical Epidemiology of Cardiovascular Disease in Chronic Renal Disease // Am. J. Kidney Dis. 1998. Vol. 32 (5) (Suppl. 3). P. 112–119.
16. Garzoni D., Keusch G., Kleinoeder T. et al. Reduced complications during hemodialysis by automatic blood volume controlled ultrafiltration // Int. J. Artif. Organs. 2007. Vol. 30. P. 16–24.
17. Gabrielli D., Krystal B., Katzarski K. et al. Improved intradialytic stability during haemodialysis with blood volume-controlled ultrafiltration // J. Nephrol. 2009. Vol. 22. P. 232–240.
18. Kallantar-Zadeh K., Block G., Humphreys M.H. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 793–808.
19. Kooman J., Basci A., Pizzarelli F. et al. EBP guideline on haemodynamic instability // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 22–44.
20. Locatelli F., Buonocristiani U., Canaud B. et al. Haemodialysis with on-line monitoring equipment: tools or toys? // Nephrol. Dial. Transplant. 2005. Vol. 20. P. 22–33.
21. McIntyre C.W. Effects of hemodialysis on cardiac function // Kidney Int. 2009. Vol. 76. P. 371–375.
22. McIntyre C.W., Burton J.O., Selby N.M. et al. Haemodialysis induced cardiac dysfunction is associated with an acute reduction in global and segmental myocardial blood flow // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 3. P. 19–26.
23. Mitra S., Chamney P., Greenwood R., Farrington K. The relationship between systemic and whole-body hematocrit is not constant during ultrafiltration on hemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 463–469.
24. Mitra S., Chamney P., Greenwood R., Farrington K. Linear decay of relative blood volume during ultrafiltration predicts hemodynamic instability // Am. J. Kidney Dis. 2002. Vol. 40. P. 556–565.
25. Nette R.W., van den Dorpel M.A., Krepel H.P. et al. Hypotension during hemodialysis results from an impairment of arteriolar tone and left ventricular function // Clin. Nephrol. 2005. Vol. 63. P. 276–283.
26. Reddan D.N., Szczech L.A., Hasselblad V. et al. Intradialytic blood volume monitoring in ambulatory hemodialysis patients: A randomized trial // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2162–2169.
27. Selby N.M., McIntyre C.W. The acute cardiac effects of dialysis // Semin. Dial. 2007. Vol. 20. P. 220–228.
28. Schroeder K.L., Sallustio J.E., Ross E.A. Continuous haematocrit monitoring during intradialytic hypotension: precipitous decline in plasma refill rates // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 652–656.
29. Sinha A.D., Light R.P., Agarwal R. Relative plasma volume monitoring during hemodialysis. AIDS the assessment of dry weight // Hypertension. 2010. Vol. 55. P. 305–311.
30. Wizemann V., Wabel P., Chamney P. et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol. 24. P. 1574–1579.
31. Zager P.G., Nikolic J., Brown R.H., et al. 'U' curve association of blood pressure and mortality in hemodialysis patients // Kidney Int. 1998. Vol. 54. P. 561–569.
32. Zellweger M., Quirin S., Madore F. Measurement of blood volume during hemodialysis is a useful tool to achieve safely adequate dry weight by enhanced ultrafiltration // ASAIO J. 2004. Vol. 50. P. 242–245.
33. Zhou Y.L., Liu H.L., Duan X.F. et al. Impact of sodium and ultrafiltration profiling on haemodialysis-related hypotension // Nephrol. Dial. Transplant. 2006. Vol. 21. P. 3231–3237.

Получено 21.10.2010 – принято к печати 27.11.2010