

Адекватность гемодиализа. Классический подход

А.Ю. Земченков

Центр передовых медицинских технологий, Санкт-Петербург

Adequacy of hemodialysis. Classical approach

A.U. Zemtchenkov

Ключевые слова: адекватность диализа, адекватность питания, белково-энергетическая недостаточность, оценка БЭН, адекватность водного баланса.

Введение

Адекватность диализа – понятие, не поддающееся строгому и жестко очерченному определению – слишком многообразны мнения специалистов. Можно, однако, определить область параметров, которые могут (либо не могут) адекватно регулироваться диализом. Очевидно, что диализ никогда не будет полностью удовлетворять всем потребностям организма, которые обеспечиваются нормально функционирующими почками. Однако сделать диализ адекватным его возможностям замещения ряда важнейших функций почек мы обязаны. Адекватным диализным лечением можно назвать такое, которое ликвидирует все признаки и симптомы уремии и полностью реабилитирует больного. Многие стороны этой проблемы, такие как доза диализа, белково-энергетическая недостаточность, податливость пациента, биосовместимость, водный баланс, повторное использование диализаторов и пр. могут иметь большее или меньшее отношение к вопросу. Но основными тремя составляющими, по которым диализ должен быть адекватным, то есть соответствовать своим возможностям, по-видимому, являются:

- адекватность удаления растворенных веществ (сольвентов);
- адекватность питания;
- адекватность водного баланса.

Летальность является совершенно недостаточным критерием оценки эффективности лечения диализом. Результатом достижения трех составляющих адекватности и критериями их обеспечения должны служить:

- выживаемость;
- качество жизни;
- уровень реабилитации.

За скобками такой оценки остается много важных проблем, среди которых: очистка воды и костная патология, коррекция анемии эритропоэтином и распространенность вирусных гепатитов, ацетатный диализ и ускорение атерогенеза, а также многие другие. Но имен-

но адекватность удаления сольвентов, адекватность питания и адекватность водного баланса напрямую зависят от назначенных параметров лечения, а именно от дозы диализа, эффективности удаления жидкости при его проведении и от питания диализного больного. Эти параметры можно задать и оценить количественно.

Составные элементы адекватности диализа

I. Адекватность удаления растворенных веществ (сольвентов)

История вопроса и постановка задачи

Первой по своей важности характеристикой адекватности диализа, которая ранее других привлекла к себе внимание исследователей, является адекватность удаления продуктов азотистого обмена. Чрезвычайно разнообразные и многочисленные, в норме азотистые метаболиты удаляются или перерабатываются почками. При почечной недостаточности они задерживаются в организме, распределяясь более или менее равномерно не только в крови, но и во всех жидкостях организма, общий объем которых составляет около 40 литров. Выведение азотистых метаболитов может оцениваться по выведению их маркера – представителя этого класса веществ. Идеальный маркер должен:

- задерживаться в организме при почечной недостаточности;
- выводиться диализом;
- иметь доказанную дозо-зависимую токсичность;
- характеризовать генерацию и элиминацию других токсинов;
- просто и надежно измеряться.

За четыре десятилетия активного развития хронического диализа идеального маркера найдено не было. Перечисленным выше требованиям наилучшим образом удовлетворяет мочевины. Хотя токсичность

Адрес для переписки: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, СПб Центр передовых медицинских технологий, отделение гемодиализа

Телефон: (812) 230-47-98. Земченков Александр Юрьевич

ее в концентрациях, определяемых в крови диализных больных, и минимальна, тем не менее, исследования, базирующиеся на материалах наблюдений многих тысяч диализных пациентов Америки и Европы, однозначно указывают на то, что показатели, рассчитанные на основе удаления из организма мочевины, наилучшим образом согласуются с результатами лечения и предсказывают их.

Первым проспективным исследованием, в котором были сопоставлены результаты диализного лечения и параметры адекватности гемодиализа в трактовке, близкой к современной, было, по-видимому, исследование Lowrie [38], опубликованное в 1981 году. Интересно, что уже в этой работе критерием адекватности диализа была избрана не летальность, а длительность диализного лечения без госпитализации. В качестве показателей дозы диализа были использованы преддиализная концентрация мочевины в середине недели (и средне-временная концентрация мочевины, или ТАС, что сокращенно означает «timed-average concentration»), а также продолжительность процедуры диализа. Исследования были проведены в группах больных, различавшихся длительностью процедуры диализа – 4,5 и 3,25 часа. Каждая из этих групп, в свою очередь, была разделена на подгруппы, в которых изменением мощности диализа добивались уровня преддиализной мочевины, равного 25 или 35 ммоль/л. Таким образом удалось выяснить, что оба параметра – продолжительность сеанса диализа и уровень преддиализной концентрации мочевины – оказывают независимое влияние на частоту госпитализаций.

В последующем, анализируя эти данные, Sargent и Gotch [18] разработали кинетические параметры для дозирования диализа с учетом разделения времени на внутри- и междиализные интервалы. Наиболее популярным стал параметр, характеризующий саму процедуру диализа – Kt/V , а не использованный в оригинальном исследовании показатель ТАС (площадь под кривой на графике зависимости уровня мочевины от времени) (рис. 1).

Kt/V в буквальном прочтении представляет собой произведение клиренса диализатора (в мл/мин) на время диализа (в мин), отнесенное к объему распределения мочевины (в мл), равному (в упрощенном варианте) 58% веса тела. К примеру:

$$Kt/V = (220 \text{ мл/мин} \times 240 \text{ мин}) / 40\,000 \text{ мл} = 1,3.$$

Приведенная выкладка теоретически представляет собой наиболее точный способ расчета Kt/V , и именно так вычисляется **назначенная** (prescribed, что означает предписанная) доза диализа. Практически же нет ничего более далекого от реальности, чем расчеты таким способом. Проблема в том, что мы не знаем точный клиренс диализатора у данного больного при данной скорости кровотока, не говоря уже о том, что в ходе диализа клиренс меняется, и скорость кровотока также непостоянна. Кроме того, время диализа, проведенного при эффективном кровотоке, нередко отличается от назначенного, а объем распределения мочевины в ходе диализа меняется в связи с ультрафильтрацией. Все

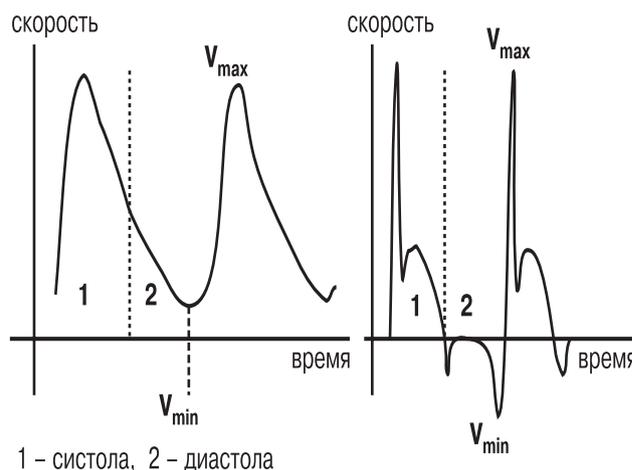


Рис. 1. Выделение из исходного параметра ТАС (средне-временной концентрации мочевины) двух образующих: Kt/V , определяемого дозой диализа, и генерации мочевины за междиализный интервал, определяемой состоянием питания [18]

сказанное в полной мере относится и к получившим широкое распространение в нашей стране диализным индексам, в которых мочевины заменена на креатинин, а объем распределения мочевины – на массу тела.

В действительности как теми авторами, кто предложил этот показатель в 80-х годах, так и современными исследователями математическая запись « Kt/V » рассматривается как выражение, характеризующее от чего и в какой мере зависит доза диализа. Однако при этом следует иметь в виду, что по упомянутым выше причинам мы даже не можем рассчитывать на линейный характер зависимости дозы от клиренса, времени и объема. Дозу же диализа, которую удалось **обеспечить** данным сеансом, рассчитывают по изменению концентрации мочевины до и после процедуры диализа, учитывая также при более точных расчетах длительность процедуры и объем ультрафильтрации.

За 10 лет в США число больных, вновь принимаемых на лечение диализом, увеличилось со 131 в 1986 г. до 296 чел./млн населения в 1997 г. [56]. Эти показатели в 2–3 раза превысили Западноевропейские и Канадские. Отчасти они обеспечивались интенсивной работой диализных центров и сокращением диализного времени при использовании мощных диализаторов. Однако показатели выживаемости больных в США во всех возрастных группах оказались существенно ниже, чем в Европе и Японии [2]. Эти данные пытались объяснить по-разному. В частности, они могли быть объяснены очень высоким процентом в диализной популяции США больных с гипертоническим нефросклерозом и связанным с этим повышенным риском сердечно-сосудистой летальности. Однако оказалось, что последняя, как и летальность от других причин, находилась в зависимости от показателя Kt/V , так что ее значения существенно различались при высоком (1,20) и низком (0,90) Kt/V . Известно также, что в диализной популяции США необычно высока доля больных с диабетическим гломерулосклерозом (до 40% от числа вновь принимаемых больных). Но выяснилось, что при

увеличении Kt/V на 0,1 у больных как с диабетом, так и без диабета относительный риск смерти снижается практически одинаково (соответственно на 5% и 7%) [8]. Таким образом, к середине 90-х годов стало очевидно, что более низкая выживаемость в США обусловлена недостаточной дозой диализа, независимо от наличия или отсутствия других объяснений.

На противоположном полюсе используемых в мире доз диализа находилась французская группа исследователей из Тассена, руководимая доктором Charra [6]. Проводя диализ по 8 часов три раза в неделю (с использованием купрофановых диализаторов и ацетатного диализата), у 445 больных они обеспечили Kt/V в среднем 1,67. Через шесть месяцев от начала диализа у 98% из этих больных достигалась нормализация артериального давления, лишь 6% из них нуждались в эритропоэтине при среднем уровне гематокрита 28%. Пятилетняя выживаемость в этой группе больных составила 87%, 10-летняя – 75% и 20-летняя – 43%. И хотя в последующих обсуждениях подчеркивалось, что по материалам исследования нельзя разделить эффекты дозы диализа и нормализации артериального давления, результаты, достигнутые Тассенской группой, и по прошествии 9 лет представляются впечатляющими.

Подобный же результат, хотя и не столь яркий, но полученный на значительно большем материале, констатирован Японским Регистром Диализной Терапии [54]. По данным, основанным на наблюдениях 42 341 пациента, заметное снижение летальности (до 4%) отмечено при повышении Kt/V до 1,5. Однако при более высоких значениях этого показателя дальнейшего падения летальности не отмечено. Аналогично, при удлинении сеанса диализа более чем до 5 часов улучшения результатов лечения достигнуть не удалось.

На Конгрессе Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации (EDTA) в 1999 г. был представлен результат опроса экспертов по поводу того, в чем состоят различия практики диализа в Европе и США, обуславливающие разную выживаемость диализных больных [49]. Эксперты сошлись в следующих пунктах: качество процедуры и обучение персонала, финансирование (размер и структура), время врача у постели больного, обучение, податливость пациента и социальная помощь. В качестве дополнительных возможных причин были названы также: неполнота регистров, своевременность начала диализа, критерии отбора больных на диализ. Таким образом, и сейчас нет однозначного ответа на вопрос о степени влияния недостаточной дозы диализа на более низкую выживаемость в диализных центрах США. А в далеком уже 1995 г. Национальный Почечный Фонд США (National Kidney Foundation) учредил специальную экспертную комиссию, названную Инициатива и Качество Лечение Диализом (Dialysis Outcomes Quality Initiatives) с аббревиатурой «DOQI». Ее рабочие группы, распределенные по 4 разделам (адекватность гемодиализа, адекватность перитонеального диализа, лечение анемии и сосудистый доступ), в составе 50 специалистов и 27 членов консультативного совета изучили более 11000 статей, представив в предварительном обзоре около 3000 пу-

бликаций и включив в окончательный обзор половину из них, создали 114 практических рекомендаций с подробными комментариями и обоснованиями. 1200 врачей, медицинских сестер, диетологов, техников, социальных работников участвовали в обсуждении рекомендаций перед их публикацией. Хотя не все рекомендации высказаны в форме твердого утверждения и часть из них опубликована под грифом «Мнение», и хотя со времени публикации высказываются критические замечания как по поводу выводов, так и послуживших для них основой исследовательских материалов, а Европейское нефрологическое сообщество начало работу по созданию собственного Руководства по улучшению диализной практики, тем не менее, DOQI остаются наиболее полным, авторитетным и цитируемым руководством в мире, по крайней мере, в отношении адекватности гемо- и перитонеального диализа.

Способы расчета дозы диализа

Первым и самым кратким положением DOQI является следующие: «Персонал диализного отделения должен постоянно измерять и наблюдать за ОБЕСПЕЧЕННОЙ дозой гемодиализа». Таким образом, с самого начала подчеркивается важный тезис: критерием оценки адекватности диализа служит не назначенная, а обеспеченная доза. Предлагается три (различающихся по сложности) варианта расчета обеспеченной дозы диализа.

1. Доля снижения мочевины (ДСМ, что соответствует английской аббревиатуре *URR*, то есть Urea Reduction Ratio) [47]:

$$\text{ДСМ} = 100 \times (1 - U_{r1}/U_{r0}),$$

где U_{r0} и U_{r1} – концентрация мочевины до и после сеанса диализа.

2. Формула натурального логарифма Kt/V [10]:

$$Kt/V = -\ln(R - 0,008 \times t) + (4 - 3,5 = R) \times UF/W,$$

где \ln – натуральный логарифм; R – отношение постдиализной к преддиализной концентрации мочевины (или азота мочевины, обозначаемого в англоязычной литературе как *BUN*); t – длительность диализа в часах; UF – объем ультрафильтрации в литрах и W – вес больного после диализа.

3. Формальное Кинетическое Моделирование Мочевины (КММ) [19].

Доля снижения мочевины

Наиболее простым методом оценки адекватности гемодиализа является расчет ДСМ за сеанс диализа. Продемонстрировано, что этот показатель является статистически значимым предиктором смертности у больных с ХПН [47, 24]. Существует, однако, ряд ограничений информативности ДСМ как меры адекватности гемодиализа. Наиболее важное из них состоит в том, что этот показатель не учитывает вклад ультрафильтрации в обеспеченную дозу диализа. Последнее объясняется тем, что конвективный перенос мочевины при ультрафильтрации не приводит к уменьшению ее concentra-

ции в крови, хотя удаление мочевины в диализат при этом и происходит. В результате при любом назначенном уровне ДСМ реальная обеспеченная доза диализа может существенно варьировать из-за различий в объемах ультрафильтрации. Как показано на рис. 2, в однопуловой модели ДСМ 65% может соответствовать как уровню Kt/V 1,1 в отсутствие ультрафильтрации, так и уровню Kt/V_{sp} примерно 1,38, когда объем ультрафильтрации составляет 10% массы тела. Более того, при ДСМ выше 65% соотношение между ДСМ и Kt/V становится нелинейным. Как следствие, даже небольшие изменения ДСМ в этой области значений могут соответствовать выраженным и клинически значимым изменениям Kt/V . Например, при уменьшении массы тела вследствие ультрафильтрации на диализе на 2% снижение ДСМ с 70% до 65% соответствует снижению Kt/V с 1,32 до 1,15. Кроме того, показатель ДСМ не учитывает вклад остаточной функции почек в клиренс мочевины. Таким образом, показатель ДСМ, не будучи достаточно точным и информативным, не может использоваться как единственная мера обеспеченной дозы диализа у отдельного больного, хотя его оценка и представляется весьма удобной при проведении эпидемиологических исследований, изучающих исходы диализного лечения.

Определение Kt/V

Среди распространенных методов измерения дозы диализа наиболее точным является оценка эффективного клиренса мочевины за сеанс диализа, выраженного как фракция объема распределения мочевины у каждого пациента. Результирующее выражение дозы « Kt/V » представляет собой фракционный клиренс мочевины, то есть фракцию (долю) объема воды тела, очищаемую от данного сольвента (мочевины) за сеанс диализа. Kt/V для мочевины можно просто измерить, во-первых, по снижению мочевины крови (или азота мочевины) от начала до точного момента окончания

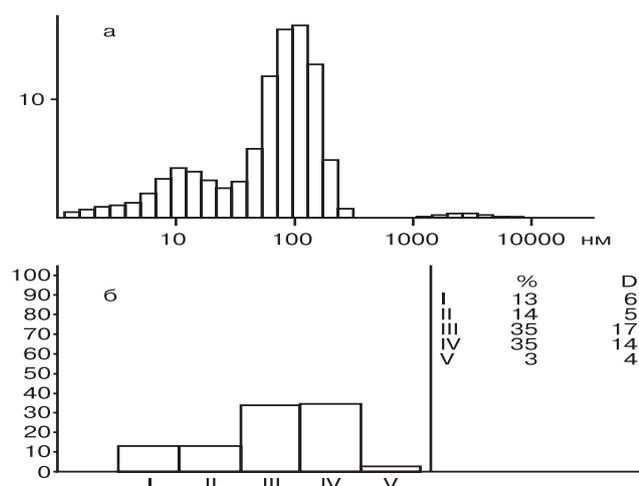


Рис. 2. Соотношение между ДСМ и Kt/V в зависимости от объема ультрафильтрации (в % к весу тела)

диализа с коррекцией на изменение объема в течение сеанса в связи с ультрафильтрацией (формула натурального логарифма Kt/V), а во-вторых, по генерации мочевины. Для повышения точности второй метод предполагает многократный пересчет двух связанных формул, который в принципе прост, но требует компьютерного обеспечения расчета. Формулы для расчета объема распределения и скорости генерации мочевины при кинетическом моделировании мочевины (КММ) [45]:

$$V\gamma = Q_f \cdot t \left[1 - \left[\frac{C - C_0(K + K_r - Q_f)}{C - C_0(K + K_r)} \right]^{\frac{Q_f}{K + K_r - Q_f}} - 1 \right]$$

$$C = \frac{(K_r + \alpha) \left[C_0 - C_f \left(\frac{V\gamma + \alpha\theta}{V\gamma} \right)^{\frac{K_r + \alpha}{\alpha}} \right]}{\left(1 - \left(\frac{V\gamma + \alpha\theta}{V\gamma} \right)^{\frac{K_r + \alpha}{\alpha}} \right)}$$

Этот алгоритм реализован в формальном кинетическом моделировании мочевины (КММ).

Однопуловая и двухпуловая модели распределения мочевины

В каждом – от самого простого до самого сложно – способе расчета диализной дозы по изменениям концентрации и перемещениям мочевины предполагается, что мочевина равномерно распределена по всем жидкостным секторам организма (общий объем около 40 л) – между внутриклеточным, межклеточным и внутрисосудистым пространствами. Фактически некоторое приближение к данной ситуации наблюдается лишь при постоянном клиренсе мочевины, то есть в условиях работы собственных почек или при перитонеальном диализе.

Никакая однопуловая модель кинетики мочевины не учитывает различий в скоростях перемещения мочевины между жидкостными секторами организма, что обычно обозначают термином двухпуловый эффект (the double-pool effect). С увеличением эффективности диализатора скорость удаления мочевины из внеклеточного сектора может стать сопоставимой со скоростью ее диффузионного перехода из внутриклеточного сектора во внеклеточный (около 800 мл/мин). Относительное замедление движения мочевины из клетки в интерстиций и кровь поддерживает внутриклеточный сектор в состоянии неравновесного по мочеvine резервуара, что не принимается в расчет однопуловыми моделями кинетики мочевины. В соответствии с альтернативной моделью (обычно называемой диффузионной – diffusion model), равномерное распределение задержанной во внутриклеточном секторе мочевины требует от 30 до 60 минут после окончания сеанса (рис.

* Рис. 2 и 3 взяты из русского перевода «Клинического Практического Руководства по адекватности гемодиализа НПФ DOQI» с любезного разрешения НПФ

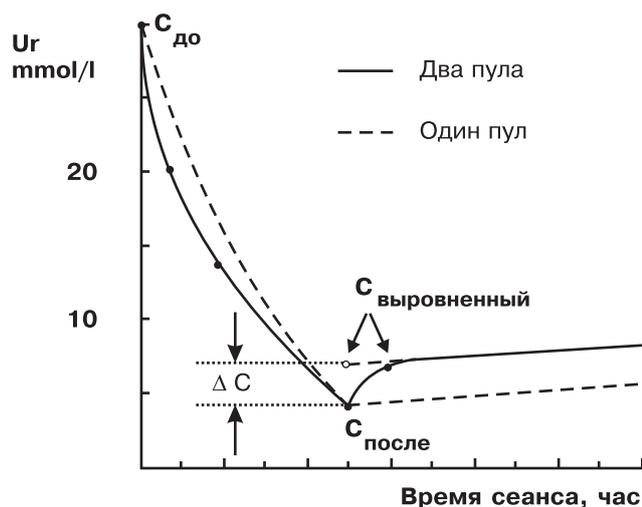


Рис. 3. Динамика уровня мочевины крови при рассмотрении в рамках однопуловой и двухпуловой моделей распределения мочевины: C – концентрация мочевины до, сразу после сеанса диализа и выровненная после разрешения эффекта «отскока мочевины» ΔC за 30–60 минут после сеанса

3), и этот процесс в целом описывается как «отскок (рикошет) мочевины» (urea rebound) [48]. Таким образом, эффективная обеспеченная доза диализа будет переоценена, если этот секвестрированный пул мочевины будет большим и неучитываемым (кинетическая недооценка истинного объема распределения V) [53]. Использование диализатора с высоким клиренсом K , особенно у больных с малым V , позволяющее проводить короткий диализ (увеличенные отношения K/V), повышает риск значимого проявления эффекта второго пула.

Важно подчеркнуть, что хотя обеспеченный диализатором клиренс обычно точно рассчитывается по концентрации мочевины до и сразу после диализа, реальная доставка мочевины к диализатору снижается в связи с ее отсроченной диффузией из периферических секторов тела. Это не уменьшает клиренс диализатора, но приводит к снижению концентрации мочевины у диализной мембраны относительно общего пула мочевины во всем теле. В результате трансмембранный градиент концентрации мочевины и скорость ее диффузии снижаются, и реальное количество мочевины, удаляемое из больного, меньше, чем могло бы быть в отсутствие дизэквилибрия. В результате общая эффективность обеспеченного диализа падает ниже предсказанной однопуловой моделью.

Другой важный фактор, вносящий вклад в эффект «отскока мочевины» – это относительная неравномерность распределения (disequilibrium) сердечного выброса между кровотоком в различных сосудистых бассейнах [50]. Даже если не было бы сопротивления движению мочевины из внутриклеточного сектора во внеклеточный, органы и ткани с относительно низким кровотоком (кожа, кости, мышцы) могли бы служить резервуаром для мочевины. Семьдесят процентов общей воды тела содержится в органах, которые получают только 20% сердечного выброса (дизэквилибриум между кровотоком и внесосудистым объемом). Поскольку

эти ткани получают относительно меньше кровотока, их вклад в общее содержание мочевины в плазме крови, входящей в экстракорпоральный контур, меньше, чем тканей, кровоснабжающихся лучше. Поэтому в ходе сеанса диализа мочевина удаляется преимущественно из хорошо перфузируемых, но относительно обедненных мочевиной сосудистых бассейнов. Это неравномерное распределение мочевины по секторам тела (компарментализация) приводит к повышению концентрации мочевины в течение 60 минут после завершения сеанса диализа. Выраженность эффекта «отскока мочевины» сильно различается среди больных, и повышение концентрации мочевины за первые 30 минут после сеанса диализа составляет в среднем 17% [34], но может достигать и 45%. У большинства больных эффект рикошета заканчивается через 15 минут после диализа, но иногда, особенно у людей малого роста или после диализа, осложненного эпизодами гипотонии, он может продолжаться 50–60 мин.

К сожалению, невозможно предсказать, у кого из больных значимо проявится эффект «отскока мочевины». В среднем уравновешенный Kt/V (Kt/V_{equil}) на 0,2 единицы меньше, чем однопуловой Kt/V . Двухпуловая модель кинетики мочевины с меняющимся объемом количественно точнее отражает удаление мочевины в процессе диализа [48, 51]. Кроме того, давая более точную, чем по антропометрическим данным, оценку V , она точнее характеризует скорость катаболизма белка ($nPCR - nPNA$). Однако этот метод не удобен в обычных условиях амбулаторного диализа, ибо он требует исследования проб крови на мочевину спустя 30–60 минут после окончания сеанса. В попытке разрешить эту проблему был разработан математический алгоритм, устанавливающий дозу гемодиализа на основании концентрации мочевины до диализа (C_0) и уравновешенной концентрации после гемодиализа (C_{eq}) (формула Smye) [51]. Последняя рассчитывается как:

$$C_{eq} = C_0 \times \text{Exp}(-[T/(T - T_s)] \times \text{Ln}[C_s/C_t]),$$

где C_{eq} – уравновешенная концентрация мочевины после гемодиализа; C_0 – концентрация мочевины до диализа; C_s – концентрация мочевины в середине диализа (обычно после 70 минут диализа); C_t – концентрация мочевины в конце диализа; T – длительность процедуры диализа; и T_s – время, когда взята C_s ; Exp и Ln – соответственно экспонента и натуральный логарифм взятых в скобки выражений.

Средняя ошибка расчетного уравновешенного Kt/V по сравнению с измеренным уравновешенным Kt/V составила только 13% [51].

Альтернативный подход к расчету уравновешенного Kt/V в двухпуловой модели был разработан с учетом вышеупомянутой вариабельности перфузии органов (формула Daugirdas-Schneditz) [11]. Для крови из артерио-венозной фистулы была предложена следующая формула:

$$Kt/V_{equil} = Kt/V_{sp} - (0,6 \times (Kt/V_{sp})/t) + 0,03.$$

Данная формула в использовании проще предыдущей, так как не требует промежуточного забора крови, но она не учитывает экспоненциального характера

снижения концентрации мочевины в ходе диализа. Однако именно эта формула получила убедительное подтверждение в крупном исследовании (сокращенно именуемом NEMO Study), в котором независимо сравнивается эффект на результаты диализа, с одной стороны, высокой и низкой диализной дозы и, с другой стороны, высокопоточных и низкопоточных мембран [14]. В пилотной части незавершенного к настоящему времени исследования истинный уравновешенный Kt/V (полученный на основании исследования пробы крови, взятой через 30 минут после диализа) сравнивался с Kt/V_{equil} рассчитанным различными способами (с однократными и многократными заборами крови в ходе диализа, измерением удаления мочевины за сеанс диализа) [12]. Выяснилось, что приведенная выше формула, по меньшей мере, не хуже других методов оценивает уравновешенный Kt/V ; она показывает, что «отскок мочевины» и, следовательно, дизэквилибриум предсказуемы, и главным фактором, их определяющим, служит K/V , интенсивность диализа.

Интересно с этих позиций взглянуть на результаты работы упомянутой выше Тассенской группы [6]. При 8-часовом диализе значение полученного (однопулового) Kt/V 1,67 соответствует величине 1,58 уравновешенного Kt/V_{equil} . Для того чтобы в 4-часовом сеансе обеспечить такой же уровень Kt/V_{equil} , необходимо добиться, чтобы в однопуловой модели Kt/V был равен 1,82, что означает снижение уровня мочевины крови сразу после сеанса диализа на более чем 80%. В относительно коротком сеансе без большой ультрафильтрации это практически недостижимо.

В целом двухпуловая модель не получила широкого распространения. К настоящему времени не завершены проспективные исследования по исходам лечения с использованием двухпуловой модели ни у взрослых, ни у детей. С учетом сложности ее использования и многочисленных данных, свидетельствующих о надежном прогностическом значении в оценке результатов лечения расчета дозы диализа по однопуловой модели, рабочая группа DOQI не рекомендовала двухпуловую модель для рутинного использования. Однако для расчета обеспеченной дозы гемодиализа она может быть полезным добавлением к полноценной программе кинетического моделирования мочевины, особенно у больных с риском значимого эффекта «рикошета мочевины». Возможно, убедительные аргументы в пользу двухпуловой модели будут получены по завершении NEMO Study [14].

Минимальная доза диализа

Рабочая группа DOQI по проблеме адекватности гемодиализа в качестве минимально необходимой обеспеченной дозы диализа установила величину Kt/V , равную 1,2, что соответствует ДСМ в 65%. К сожалению, к настоящему времени отсутствуют абсолютно корректные проспективные контролируемые исследования, которые бы определяли величину минимально необходимой дозы диализа, хотя литература и содержит

большое количество работ, подтверждающих связь между обеспеченной дозой гемодиализа и исходом лечения [8, 21, 24, 38, 47]. Впервые приведенные выше значения Kt/V (1,2) и ДСМ (65%) были получены из результатов неконтролируемых ретроспективных исследований авторами Клинического Практического Руководства по Адекватности Гемодиализа Ассоциации Почечных Врачей США (RPA's Clinical Practice Guideline on Adequacy of Hemodialysis). В ключевом исследовании [25] для оценки связи между параметрами назначенного режима диализа и вероятной продолжительностью жизни приемлемого качества (quality-adjusted life expectancy, QALE) была использована вероятностная модель. Для определения критического значения соотношения «цена/эффективность параметров назначенного диализа» моделировались стоимость поддержания жизни и QALE. На основе этого анализа было рекомендовано поддерживать обеспеченный Kt/V как минимум на уровне 1,2 (ДСМ – как минимум 65%). Было также установлено, что QALE возрастает с увеличением Kt/V , по крайней мере в пределах исследованного уровня (максимально до 2,0). Однако при Kt/V более 1,3 быстро возрастала стоимость гемодиализа. Таким образом, рекомендации RPA были сформулированы с учетом баланса интересов – с одной стороны, максимально удлинить продолжительность жизни необходимого качества, а с другой стороны, оптимизировать соотношение стоимости лечения и его эффективности.

Рабочая группа DOQI по адекватности гемодиализа изучила литературу, появившуюся после публикации Практического руководства по адекватности гемодиализа Ассоциации Почечных Врачей США и не нашла убедительных данных в пользу необходимости увеличения минимальной дозы гемодиализа. Публикаций, которые подтвердили бы это в проспективных контролируемых исследованиях, не появилось и позднее, то есть в течение следующих лет после выхода DOQI. Необходимо подчеркнуть в то же время, что речь идет именно о минимально необходимой, а не об оптимальной дозе. Определение оптимальной дозы требует не только учета выживаемости больных, но и субъективной оценки качества жизни и соотношения цена/эффективность гемодиализа.

Средний $spKt/V$, достигнутый в большинстве диализных центров, заметно вырос и сейчас превышает 1,2 за сеанс, отчасти благодаря упомянутым выше рекомендациям. Эта тенденция к обеспечению более высокой средней диализной дозы, наблюдаемая в настоящее время США, с очевидностью выявляется в ряде так называемых «наблюдательных (обсервационных) исследований», основанных на ретроспективном сравнении результатов диализного лечения в зависимости от диализной дозы. К сожалению, эти неконтролируемые исследования не позволяют сделать надежного вывода относительно преимуществ высокого Kt/V в связи с феноменом, известным как «ошибка среднего».[20]. Кроме того, оценивая результаты неконтролируемых и нерандомизированных исследований, следует принимать во внимание, что у больных с более тяжелой сопутствующей патологией выполнять диализ и, соответственно,

обеспечить высокий Kt/V бывает труднее. Поэтому в таких исследованиях большая доля именно такого рода больных оказывается в группе с низким Kt/V .

Доступные в настоящее время сведения о преимуществах безграничного увеличения диализной дозы противоречивы.

Необходимо еще раз подчеркнуть, что при использовании ДСМ в качестве критерия достижения необходимой дозы диализа следует учитывать *целевая величина ДСМ, равная 65%, рассчитана для объема ультрафильтрации в 3–4% от веса тела*. Диапазону ультрафильтрации от 0% до 10% сухого веса соответствует целевая величина ДСМ от 68% до 59% (рис. 2).

Своевременность начала диализа

Удивительным парадоксом авторы DOQI считают тот факт, что нефрологи, прилагая большие усилия для поддержания клиренсных характеристик диализа на адекватном уровне, игнорируют то обстоятельство, что больные принимаются на диализ лишь после снижения остаточного почечного клиренса до несравненно более низких значений. Действительно, диализному Kt/V в 1,3 соответствует почечный клиренс мочевины в 7 мл/мин, а креатинина – в 9–14 мл/мин. В то же время мы редко принимаем на диализ больных с почечным клиренсом креатинина выше 5–7 мл/мин, что соответствует клиренсу мочевины в 3–5 мл/мин и почечному Kt/V в 0,5–0,9.

Для решения вопроса об оптимальном сроке начала диализа и о возможности частичного замещения снижающейся остаточной функции почек возрастающей дозой диализа возникла необходимость найти соответствие дозы прерывистого гемодиализа и почечному клиренсу или постоянному очищению, свойственному перитонеальному диализу. При этом проблемой был пиковый характер колебания концентрации мочевины в условиях гемодиализного лечения. Тем не менее гемодиализный и остаточный почечный клиренсы были сопоставлены на основании дозы гемодиализа (рассчитанной по уравновешенному $K_d t/V_{equil}$ за сеанс), необходимой для поддержания такой же средней концентрации мочевины в междиализный период, как и при постоянном клиренсе (почечном или перитонеальном) при равном уровне катаболизма (потребления) белков. Сопоставление теоретических построений и практических результатов гемо-, перитонеального диализа и функции собственных почек показало, что недельному Kt/V (за счет почечной функции или при ПД) в 2,0 соответствует значение 1,05 выравненного $K_d t/V_{equil}$ за сеанс гемодиализа при трехразовом режиме гемодиализа в неделю. При пересчете на $K_d t/V_{sp}$ в однопулловой модели при длительности сеанса около 4 часов это соответствует 1,3. Таким образом, для пересчета суммарной недельной дозы гемодиализа (например, 1,3 за сеанс \times 3 сеанса/нед. = 3,9) в соответствующее ему значение постоянного клиренса (почечного или перитонеального – 2,0) при режиме гемодиализа 3 раза в неделю следует использовать коэффициент примерно 0,5. Например, если при расчете по однопулловой модели $K_d t/V_{sp}$

за один сеанс гемодиализа равен 1,0, то недельный $K_d t/V_{sp}$ составляет $(1,0 \times 3 \text{ сеанс/нед.}) \times 0,5 = 1,5$. В таком случае почки должны обеспечивать дополнительный недельный Kt/V , равный 0,5. Отсюда Kt в этом случае, или абсолютный недельный почечный клиренс мочевины, может быть рассчитан как произведение объема распределения мочевины (в среднем около 40 литров) на 0,5. Это означает, что почечный клиренс мочевины за неделю должен составить $0,5 \times 40 = 20$ л/нед., то есть около 2 мл/мин, что соответствует клиренсу креатинина около 3–4 мл/мин. Если такого уровня остаточной функции почек нет, диализ не отвечает минимальным требованиям.

Аналогичные расчеты показывают, что при **двухразовом** диализе для пересчета в недельный однопулловой $K_d t/V_{sp}$ следует использовать коэффициент 0,43, и то лишь до суммарной недельной диализной дозы в 1,0, так как далее зависимость теряет линейный характер. Без существенной остаточной функции почек (клиренс мочевины не менее 4 мл/мин, клиренс креатинина – 5–7 мл/мин) обеспечить необходимую дозу двухразовым диализом нереально.

Известно, что с ранних стадий развития хронической почечной недостаточности (ХПН) больные начинают спонтанно ограничивать потребление белка. В проспективном исследовании Ickizer и соавт. [26], основанном на наблюдениях 90 больных, было отмечено, что при снижении клубочковой фильтрации с уровня более 50 мл/мин до уровня менее 10 мл/мин содержание потребляемого белка в суточном рационе спонтанно снижается с 1,01 г/кг до 0,54 г/кг. Аналогичные результаты получены McCusker и соавт. [43] при определении скорости катаболизма белка (nPCR) по кинетике мочевины в группе из 680 больных в исследовании, известном под названием CAN-USA. Снижение поступления и усвоения белков на додиализной стадии ХПН приводило к снижению уровня альбумина крови, сохранявшемуся в течение длительного времени и после начала диализной терапии. Если лечение диализом начиналось при клиренсе креатинина более 5 мл/мин, то это, в сравнении с клиренсом креатинина менее 2,5 мл/мин, обеспечивало существенно более высокий уровень альбумина в последующем. Уровень альбумина в плазме перед началом диализной терапии, в свою очередь, существенным образом влиял на выживаемость [23].

Приведенные данные, как и многочисленные другие, позволили авторам DOQI сформулировать критерии для определения времени начала диализного лечения. Важно, что они тесно связаны с состоянием питания. Согласно DOQI, первым критерием для начала диализной терапии является показатель почечного клиренса мочевины, нормализованного по объему распределения мочевины (фактически – по объему всей жидкости тела), то есть величина Kt/V . При снижении почечного недельного Kt/V ниже 2,0 отсрочка с началом диализного лечения существенно повышает риск развития белково-энергетической недостаточности. Авторы считают, что начинать диализ несомненно необходимо, если при уровне почечного Kt/V ниже 2,0 снижены

следующие показатели:

- масса тела (без отеков);
- тощая масса тела (определенной по кинетике креатинина);
- результаты Субъективной Глобальной Оценки (см. ниже);
- стандартизованный белковый эквивалент выведения азота (ниже 0,8 г/кг/сут, см. ниже).

Вторым критерием для начала диализа назван стандартизованный по весу белковый эквивалент выведения азота (стБВА, обозначаемый в англоязычной литературе как Protein Equivalent of Nitrogen Appearance, сокращенно pPNA). СтБВА представляет собой видоизмененный показатель скорости катаболизма белков (Protein Catabolic Rate, nPCR) и рассчитывается, как и последний, по генерации мочевины, но с учетом потерь белков. По этому критерию диализ следует начинать при падении стБВА ниже 0,8 г/кг/день. Консервативная терапия может быть продолжена и при уровне стБВА 0,8 г/кг/день, но при этом требуется:

- наблюдать за нутриционным статусом;
- обеспечивать калорийность питания не ниже 35 ккал/кг/день;
- начать диализ при дальнейшем спонтанном снижении стБВА и отсутствии эффекта от нутриционных вмешательств.

Результатом осознания необходимости своевременного начала диализного лечения стал тот факт, что средний уровень клиренса креатинина к его началу составил в 1996 г. в Европе 7,2 мл/мин [33], и в 1997 г. в США – 4,8 мл/мин [55].

О самых современных тенденциях в практическом решении вопроса о сроках начала заместительной терапии известно мало. Более низкий средний уровень креатинина плазмы у больных, начинающих диализную терапию, интерпретируется некоторыми авторами как тенденция начинать диализ при более высоких клиренсах малых молекул [56]. Однако недавний анализ данных 2728 вновь принятых на диализное лечение больных, выполненный Финансовым Управлением Здравоохранения США (HCFA), поставил под сомнение эту интерпретацию. Представляется более вероятным, что на указанные выше показатели больше влияет повышение доли среди «новых» больных пациентов с диабетом и лиц пожилого возраста. Тем не менее, все больше утверждается тезис о необходимости своевременного старта диализного лечения, которое должно быть направлено на предотвращение последствий уремии (в первую очередь, БЭН) и лишь уже затем на лечение установившейся уремии. Сегодня наилучшими, хотя и определенно не оптимальными (смотри ниже), критериями, по которым определяются показания к началу диализа рассматриваются целевой недельный Kt/V и стБВА. При этом следует иметь в виду, что на первых этапах обсуждения этого вопроса вместо слова «своевременное» употреблялось слово «раннее» (начало), что интерпретировалось иногда как предложение начинать диализ при клубочковой фильтрации 15–25 мл/мин. На самом же деле в настоящее время под своевременным, или «здоровым стартом диализа», понимают позицию,

изложенную в DOQI (см. выше). Своевременному началу диализа должно предшествовать лечение больного под наблюдением нефролога.

Обеспеченная доза диализа

Чтобы предотвратить падение обеспеченной дозы ГД ниже рекомендуемого минимума следует назначать дозу Kt/V в 1,3 или ДСМ – 70%. Существует три группы причин несоответствия назначенной и обеспеченной дозы диализа:

- сниженный клиренс мочевины;
- уменьшение реального времени лечения;
- ошибки при взятии проб крови и их анализе.

Клиренс может оказаться ниже величины, предполагаемой на основании паспорта выбранного диализатора и назначенной скорости вращения насоса по крови, если [45]:

- имеет место рециркуляция по сосудистому доступу из-за низкого кровотока по фистуле, близкого расположения фистульных игл или их неправильной ориентации;
- неадекватен кровоток по сосудистому доступу или неудачное расположение иглы затрудняет забор крови и приводит к спадению насосного сегмента;
- неправильна калибровка насоса по крови и потока диализата, или же диаметр насосного сегмента не соответствует установкам насоса по крови;
- клиренс диализатора *in vivo* существенно ниже значения *in vitro*, заявленного производителем в паспорте;
- неадекватен контроль качества повторно используемых диализаторов;
- происходит тромбирование диализатора во время сеанса.

Реальное время лечения может оказаться меньше назначенного при:

- включении в диализное время перерывов в лечении (осложнений диализа, сигналов тревоги оборудования, замены или манипуляции с иглами, магистральями, диализаторами);
- включении в диализное время плановых и внеплановых периодов изолированной ультрафильтрации в середине и в конце сеанса диализа;
- преждевременном прекращении диализа по соображениям удобства для персонала или отделения или по просьбе/требованию больного;
- позднем начале диализа из-за опоздания больного.

Наконец, на оценку соответствия обеспеченной дозы назначенной могут повлиять:

- разведение пробы крови, взятой «до диализа», физиологическим раствором (из фистульной иглы, магистральной, шприца);
- забор «додиализной» пробы после начала диализа;
- лабораторные ошибки из-за калибровки оборудования;
- забор «последидиализной» пробы крови до окончания диализа;
- забор «последидиализной» пробы крови более чем через 5 минут после окончания сеанса.

Для того, чтобы предотвратить разночтения в трак-

товке «последидиализной» пробы крови, следует принять (по крайней мере, в рамках каждого диализного центра) один из способов снизить влияние эффекта рикошета мочевины на оценку обеспеченной дозы диализа. Представляется, что оптимальным способом является следующий. Непосредственно перед окончанием диализа остановить или уменьшить до минимума поток диализата, установить на нулевое или минимальное значение скорость ультрафильтрации или трансмембранное давление, уменьшить кровотока до 50 мл/мин и через 15 секунд произвести забор пробы крови из ближайшего к большому порту артериальной магистрали или фистульной иглы. Подобный режим фактически останавливает диализ и ультрафильтрацию и исключает влияние возможной рециркуляции по сосудистому доступу, разведение крови физраствором или гемоконцентрацию за счет ультрафильтрации. При этом быстрота выключения режима диализа (недоступная при обычной процедуре окончания диализа) не дает времени на развитие эффекта отскока мочевины, связанного с сердечно-легочной рециркуляцией (3–4 минуты), неравномерным распределением сердечного выброса по бассейнам с разными объемами распределения и концентрациями мочевины (до 30 минут, особенно при сердечной недостаточности и после эпизодов гипотонии с централизацией кровообращения) и задержкой мочевины во внутриклеточном секторе (до 60 минут).

Иллюстрацией к этому относительно полному перечню возможных причин снижения обеспеченной дозы служит наблюдение Соупе и соавт. [9], которые, измерив обеспеченную дозу диализа при проведении 375 сеансов, выявили 25% сеансов со сниженным Kt/V в среднем на 0,2 ед. Причинами этого снижения были рециркуляция по сосудистому доступу в 25% случаев, снижение кровотока – в 42%, нарушение функции диализатора – в 1% случаев. В трети случаев причина осталась неизвестной.

Обеспеченную дозу ГД следует измерять по меньшей мере один раз в месяц как у взрослых, так и у детей. Измерения следует проводить чаще, в случаях, когда пациенты не соблюдают назначения врачей (пропускают сеансы, опаздывают, рано заканчивают сеанс и т. д.), когда выполнение назначенной дозы диализа часто затруднено в связи колебаниями потока крови, возникновением приступов стенокардии или падением давления. Обеспеченную дозу диализа следует дополнительно контролировать также, если при отсутствии изменений в назначенном лечении наблюдается широкий разброс результатов, а также при изменении назначенного лечения.

II. Адекватность питания

Значение состояния питания для течения диализа

Как уже отмечалось выше, сниженные показатели состояния питания перед началом диализа оказывают существенное влияние на течение и результаты последующего диализного лечения. С началом диализа влияние нутриционных показателей только усиливается. Наиболее полное описание связи стандартно оцениваемых параметров с выживаемостью больных представлено в 1990 году Lowrie и соавт. [39]. При обследовании более 12 000 гемодиализных больных они

определили, что альбумин плазмы является наиболее значимым предиктором летальности. В группе больных с уровнем альбумина в крови ниже 25 г/л относительный риск смерти превысил таковой в контрольной группе (40–45 г/л альбумина) в 20 раз. Более того, в два раза по сравнению с этой контрольной группой был увеличен относительный риск смерти и в группе больных, имевших уровень альбумина в крови 35–40 г/л, что формально соответствовало диапазону нормальных значений. Тесно связанными с летальностью оказались и другие маркеры нутриционного статуса (хотя они и не являются высокоспецифичными). Риск смерти коррелировал с низкими концентрациями мочевины и холестерина, являющимися показателями потребления белков и калорийности питания, а также с низкой концентрацией креатинина в сыворотке, указывающей на уменьшение мышечной массы. Owen и соавт. [47] в 1993 году в большом многоцентровом исследовании (13 473 больных) показали, что уровень альбумина крови является в несколько раз более значимым предиктором летальности, чем ДСМ. Более того, по данным этих авторов оказалось, что в группе больных с уровнем альбумина более 40 г/л риск смерти не зависит от ДСМ. Однако следует заметить, что столь высокая альбуминемия едва ли будет длительно сохраняться без обеспечения адекватного удаления солевых веществ.

Представляется неоправданным считать гипоальбуминемиию только проявлением белково-энергетической недостаточности (БЭН). В коротком проспективном наблюдении 115 больных Kaussen и соавт. [29] выявили корреляцию между уровнем сывороточного альбумина и содержанием двух острофазовых белков: С-реактивного белка (СРБ) и сывороточного амилоида А (SAA). Обнаружена также корреляция между стБВА как нутриционного маркером и концентрацией альбумина в плазме крови, в то время как корреляция последней с Kt/V отсутствовала. Интересно, что при этом при высоком содержании СРБ или SAA уровень альбумина был низким, независимо от стБВА.

Связь нутриционного статуса с дозой диализа

Свидетельством того, что состоянию питания в современном диализе придается все большее значение, является внимание ряда недавних исследований к ранее игнорировавшемуся так называемому J-эффекту. Он состоит в том, что кривая летальности, постепенно снижающаяся в ответ на повышение дозы диализа (выраженной в терминах ДСМ и Kt/V), за какой-то границей последней вновь возрастает, что означает новое повышение риска смерти [7]. Среди пациентов одинакового роста смертность оказалась выше у лиц с низким в сравнении с имевшими большой вес тела, хотя при этом ДСМ у них и была высокой [31, 40]. Наконец, было давно известно о более высокой выживаемости диализных пациентов афро-американцев в сравнении с белыми, хотя ДСМ у первых ниже, чем у вторых. Это прямо связывают с более высоким весом тела афро-американцев [15, 40]. Причина, по-видимому, состоит в том, что очень высокие показатели дозы диализа при низком весе обусловлены не мощностью диализа, а уменьшением объема распределения мочевины при снижении тощей массы тела вследствие БЭН. При

определении диализной дозы по ДСМ объяснить и скорректировать подобный эффект нельзя, и это еще один недостаток указанной оценки. При анализе диализной дозы в терминах Kt/V числитель Kt можно рассматривать как показатель мощности диализа, а знаменатель V – не просто как пассивный нормализующий фактор для расчета удельной мощности диализа, а как относительно независимый суррогатный показатель состояния питания. Если реальный объем распределения мочевины будет низким (из-за дефицита массы тела), обычная доза диализа Kt обеспечит высокую удельную мощность Kt/V и высокую долю снижения мочевины в ходе сеанса. Однако в этих условиях отрицательный эффект БЭН (выражением которой является низкий V) перевесит положительное влияние высокой эффективности удаления растворенных веществ (Kt/V или ДСМ) из сниженного объема их распределения. Показано, что общий объем воды тела (V) – показатель, характеризующий тощую массу тела, имеет собственное влияние на выживаемость, совершенно отдельное от Kt [40, 42] и Kt/V (стандартизованного клиренса за сеанс) [57].

Li и соавт. [36] сравнили прогностическую ценность ДСМ и Kt в большой группе больных (37 108 гемодиализных пациентов), разделенных на несколько подгрупп по уровню обеспеченных значений ДСМ и Kt . Оказалось, что кривая сроков 90% выживаемости (10% летальности) в зависимости от уровня ДСМ выглядит как перевернутая J или U с минимальным сроком 90% выживаемости при ДСМ ниже 60%, его повышением до максимума при ДСМ в диапазоне 65–70% и дальнейшим снижением при ДСМ более 70%. Напротив, такие же кривые сроков 90% выживаемости в зависимости от величины Kt -групп неуклонно возрастали с возрастанием Kt . Эти авторы, как и некоторые другие, отметили обратную корреляцию между ДСМ, ростом, весом и другими показателями размеров тела: с увеличением ДСМ или Kt/V они имели тенденцию к уменьшению [15, 36, 57, 58]. Напротив, антропометрические показатели (вес, рост) прямо коррелировали с Kt . Выяснилось, что профиль графика относительного риска смерти в зависимости от различных значений ДСМ имеет вогнутую форму (зеркальную J), что означает более высокий относительный риск смерти при крайних значениях ДСМ в сравнении с ее средним уровнем. При коррекции на состав больных профиль уплощался, начиная с диапазона ДСМ 65–70%. Если же анализ проводился с коррекцией не только на состав больных, но и на параметры размера тела (рост и вес), профиль демонстрировал монотонное улучшение по всему диапазону значений ДСМ. Таким образом было показано, что на форму профилей относительного риска смерти и, тем самым, на зависимости, выводимые из них, существенным образом влияет коррекция данных, в частности, в отношении роста и веса. По сути это означает, что для пациентов с различными размерами тела должны существовать разные целевые значения ДСМ. Напротив, относительный риск в группах, разделенных по Kt , уменьшался на протяжении всего диапазона Kt , независимо от выполненной коррекции. При более детальном анализе подгрупп больных с высокими значениями Kt выяснилось, что кривые зависимости относительного риска смерти от достигнутых значений Kt на уровне 55 литров/сеанс приобрели характер плато.

В других исследованиях была оценена взаимосвязь между риском смерти, размерами тела и дозой диализа, определенной по Kt/V [57]. Хотя этот вопрос и не обсуждается как таковой, информация авторов также доказывает, что стандартизация Kt по V не ликвидирует возможную зависимость необходимой дозы диализа от размера тела, поскольку такую стандартизирующую процедуру предполагается выполнять [41].

В целом, не вызывает сомнения независимый характер влияния на результаты лечения как дозы диализа, так и размеров тела. Имеющаяся информация не позволяет отделить эффект малых размеров тела вследствие БЭН от обусловленных генетически. Ясно только, что в группах пациентов с близкими размерами тела позитивная роль повышения дозы диализа выявляется отчетливее. Малые размеры тела и большие дозы диализа, которые проще обеспечить не крупным пациентам, влияют на риск смерти противоположным образом. Более того, даже два показателя размера тела (индекс массы тела и общий объем воды) независимо друг от друга влияют на летальность [57, 58].

Все эти достаточно сложные в интерпретации наблюдения и теоретические построения сделали достоянием истории совсем недавно дискутировавшийся вопрос о существовании чисто математической связи между Kt/V и стБВА. Как отмечалось выше, снижение почечной функции на преддиализном этапе сопровождается уменьшением потребления белков, определяемым как диетологически (по пищевым дневникам), так и по кинетике мочевины (стБВА). Своевременное начало диализа способно остановить этот процесс. Остается, однако, неясным, можно ли наращиванием дозы диализа добиться увеличения потребления белков, необходимого для нормализации нутриционного статуса. Многочисленные одномоментные срезовые исследования, выявившие тесную связь между Kt/V и стБВА (тогда обозначавшуюся как пPCR), способствовали только формированию устойчивого мнения о математической связи между этими показателями и, в принципе, не могли дать ответа на этот вопрос.

Ограничение потребления белка при ХПН

Рассмотрев значение нутриционного статуса и его связь с дозой диализа, вернемся теперь к преддиализной стадии тХПН. Ранняя история диализа характеризовалась ограниченной доступностью метода лечения, проблемами с доступом, несовершенством концепции минимального и адекватного или оптимального диализа и неопределенностью в финансировании. Тщательно проведенные исследования подтверждали положительный эффект низкобелковых диет (НБД) на уремическую симптоматику и метаболический ацидоз [16, 17]. Поэтому, именно для отсрочки диализа они и были введены в практику. По мере совершенствования и повышения доступности гемодиализа первоначальная идея низкобелковых диет отошла на второй план. Возрождение интереса к НБД произошло после исследований, доказавших роль ограничения белков в замедлении прогрессирования почечной недостаточности. Значение терапевтических воздействий, направленных на замедление прогрессирования ХПН, очевидно. В частности, доказана эффективность в

этом отношении контроля артериального давления и терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ). Соотношение цена/эффективность этой терапии исключительно благоприятно. То же самое можно сказать о тщательном контроле гликемии для больных с сахарным диабетом. Соответствует ли таким стандартам назначение НБД?

Безусловная ценность результатов исследований, где за критерий эффективности НБД принималось время до «смерти почки» (перевода на диализ), подвергается сомнению. Ограничение потребления белка уменьшает уремическую симптоматику и снижает поступление креатина и креатинина (с мясом), что может отсрочить решение о начале диализа независимо от реального снижения остаточной функции почек.

В настоящее время признается более корректной оценка прогрессирования ХПН не по сроку достижения относительно неопределенной конечной точки – потребности в диализе, но по скорости падения функции почек. Одним из наиболее убедительных клинических исследований такого рода явилось исследование, именуемое MDRD, которое закончилось в 1994 г. По результатам первичного анализа это исследование не подтвердило значения НБД для торможения прогрессирования ХПН: снижение клубочковой фильтрации не замедлялось ни в диапазоне ее значений 55–25 мл/мин (часть А исследования), ни когда она была в пределах 24–13 мл/мин (часть В исследования) [30]. Однако дальнейший более детальный анализ показал, что у больных с умеренным снижением функции почек механизм замедления прогрессирования гломерулосклероза (с уменьшением гиперфильтрации в нефронах) благодаря уменьшению белковой нагрузки все же был запущен. Это проявилось тем, что вслед за коротким (до четырех месяцев) периодом ускоренного падения клубочковой фильтрации (в связи с устранением гиперфильтрации в функционирующих нефронах) последовал продолжительный период ее дальнейшего замедленного (в сравнении с контрольной группой, получавшей обычное питание) снижения. Однако оказалось, что к моменту запланированного окончания эксперимента второй, долгосрочный эффект (замедления) лишь незначительно перекрыл первый, краткосрочный эффект (ускоренного снижения клубочковой фильтрации). Общим результатом было отсутствие достоверных различий в среднем (за весь период исследования) темпе снижения этого показателя в двух группах, рандомизированных по содержанию белка в диете. Таким образом, хотя углубленный анализ и выявил эффект НБД на скорость прогрессирования почечной патологии, его значение, однако, остается проблематичным.

Анализ базы данных MDRD с использованием корреляционного анализа позволил авторам описанного исследования сделать вывод о том, что достигнутое (а не назначенное) снижение потребления белка на 0,2 г/кг/день затормозит снижение клубочковой фильтрации на 1,15 мл/мин/год. Более того, пациенты, включенные в исследование, несмотря на тщательное наблюдение диетолога, смогли ограничить потребление белков с исходных значений 0,86 лишь до 0,72 г/кг/день, то есть всего на 0,14 г/кг/день. Это означает возможность затормозить снижение клубочковой фильтрации все-

го на 0,81 мл/мин/год (что на 50% выше результата, полученного при мета-анализе Kasiske и соавт. [28]). Расчеты показывают, что при исходной клубочковой фильтрации 25 мл/мин., линейном характере ее снижения со скоростью 4 мл/мин/год, а также при постоянном соблюдении назначений и сохраняющемся эффекте терапии назначение НБД на срок 4,5 года отсрочит срок начала диализа (если принять, что его следует начинать при клубочковой фильтрации 10,5 мл/мин) на 11 месяцев, если ориентироваться на данные MDRD, и на 6 месяцев, если исходить из результатов Kasiske и соавт [28].

Но даже если считать привлекательной целью отсрочки диализа на 6–11 месяцев, необходимо рассмотреть три важных вопроса. Сколь значим положительный эффект НБД в условиях терапии ингибиторами АПФ? Безопасен ли такой подход в отношении нутриционного статуса? Какая из стратегий обеспечит более высокое качество жизни пациентов на преддиализной стадии ХПН: низкобелковая диета в течение 4–5 лет для отсрочки начала диализа на 6–11 месяцев или своевременное начало последнего при неограниченном потреблении белка?

Нет свидетельств тому, что тщательно контролируемая НБД, поддержанная адекватной калорийностью питания, при отсутствии метаболического ацидоза приводит к прогрессированию БЭН. Сомнения вызывает возможность достигнуть адекватной калорийности диеты при ограничении белка до 0,6 г/кг/день. Во всяком случае очевидно, что достижение этого представляет значительные трудности. В целом ряде исследований с ограничением потребления белка зафиксирована калорийность питания ниже 30 ккал/кг/день, и мы не встретили исследований, где бы она достигала рекомендуемого значения в 35 ккал/кг/день [44]. Далее, даже в хорошо контролируемых исследованиях при тщательном отслеживаемой адекватности питания при использовании НБД обнаруживают долговременное и устойчивое снижение некоторых нутриционных показателей. Многократно демонстрировался тот факт, что когда терапию, хорошо проверенную в условиях исследования, переносят в широкую клиническую практику, частота успехов обычно снижается, а частота побочных эффектов – повышается. Небезопасный уровень калорийности питания и небольшие, но значимые ухудшения некоторых нутриционных параметров, наблюдавшиеся в исследовании MDRD, могут оказаться заметно более выраженными вне специальных условий исследования, и этим обусловлено беспокойство в отношении безопасности применения НБД даже у молодых пациентов без сахарного диабета.

Методы оценки нутриционного статуса

Значительное число методов исследования нутриционного статуса, используемых у больных на диализе, описано в обзорах и оригинальных статьях, в том числе и в отечественной литературе [1, 3, 4].

Рекомендации DOQI

В 2000 году вышла в свет пятая часть Практических Рекомендаций DOQI, посвященная состоянию питания пациентов в условиях диализного лечения и на предди-

ализной стадии [46]. Для контроля состояния больных, получающих программный гемодиализ, рутинно рекомендуется использовать: преддиализный альбумин сыворотки, показатели веса тела и данные антропометрии, субъективную глобальную оценку (СГО), беседы с больным по поводу диеты и пищевые дневники, стБВА, а также двухфотонную абсорбциометрию (DEXA) для оценки состава тела. Опыт применения некоторых ранее рекомендованных параметров показал, что в нынешней модификации они не являются достаточно чувствительными, специфичными или доступными. Так, из белков крови (альбумин, трансферрин, преальбумин и др.) для рутинного использования оставлен лишь альбумин, хотя и его уровень зависит не только от состояния белкового обмена, но и от наличия воспалительных реакций. Уровень преальбумина, хотя и быстрее реагирующий в связи с коротким периодом полужизни, оказался недостаточно специфичным, равно как и уровень холестерина. Эндогенная продукция креатинина в организме отражает массу мышечной ткани, но суммарное выведение креатинина складывается из его эндогенного образования в мышечной ткани и поступления с пищей в составе мышечной ткани (мяса). Если первый компонент достаточно стабилен и мог бы точно отражать важный параметр нутриционного статуса (особенно – в динамике), то второй – полностью зависит от диеты и вносит некоторую неопределенность, которая заставляет с осторожностью относиться к оценке тощей массы тела, определенной по кинетике креатинина. В рекомендованных DOQI оценках веса тела используются стандарты, полученные в американской популяции. Пользоваться этими стандартами без опытного подтверждения обоснованности их применения в Российской популяции было бы неоправданным. Соответствующих стандартов (по крайней мере, в настоящее время) в России не создано.

Можно применить следующие простейшие расчеты рекомендуемой массы тела: для женщин – 45 кг на первые 152 см роста и по 0,9 кг на каждый см сверх 152 см, для мужчин – 48 кг на первые 152 см роста и по 1,1 кг на каждый сантиметр роста сверх 152 см; или рекомендуемый вес тела = (рост – 100) ± 10%. Взвешенным показателем массы тела служит и индекс массы тела, определяемый как отношение массы тела в килограммах к квадрату роста в метрах. Для оценки состава тела антропометрическими методами избраны участки тела, дающие наиболее воспроизводимые и информативные результаты (в сопоставлении с результатами инструментальных методов – DEXA и оценки биоимпеданса). Это измерение калипером кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) и расчет окружности мышц плеча (ОМП) по измеренной окружности плеча (ОП) в средней трети на нерабочей руке по формуле:

$$ОМП (см) = ОП (см) - КЖСТ (см) \cdot \pi$$

При этом КЖСТ является отражением жировых запасов, а ОМП – мерой соматического пула белка (тогда как мерой висцерального пула белка служит сывороточный альбумин).

Комплексная оценка БЭН

С учетом приведенных замечаний и пятилетнего опыта использования различных нутриционных параметров при наблюдении группы в более 100 боль-

ных на гемодиализе и перитонеальном диализе мы можем рекомендовать следующий набор параметров состояния питания для регулярного использования: 1) субъективная глобальная оценка, 2) определение индекса массы тела, 3) КЖСТ, 4) ОМП, 5) концентрации альбумина сыворотки и 6) абсолютного числа лимфоцитов в периферической крови. При отсутствии отклонений от возрастной нормы показатель оценивается в 0 баллов, при легких, средних и тяжелых изменениях показателю присваивается от 1 до 3 баллов. Суммарная оценка по шести параметрам в 0–1 балл трактуется как нормальное состояние питания, 2–6 баллов – легкая степень БЭН, 7–12 баллов – БЭН средней тяжести, 13–18 баллов – тяжелая степень БЭН. Границы степеней выраженности нарушений избраны на основании исследований популяции больных без ХПН, поэтому, вероятно, требуют уточнения. Так на рис. 4 представлены результаты обследования 120 наших больных. Если сравнивать с результатами суммарной оценки, индекс массы тела недооценивает степень БЭН, а КЖСТ переоценивает выраженность нарушений. В целом, ни один параметр не может дать исчерпывающую или хотя бы надежную качественную характеристику состояния белково-энергетического питания. Поэтому предложенный комплексный метод дополняется оценкой потребления белков и калорийности питания по трехдневному дневнику. Объективные сложности ведения и оценки таких дневников усугубляются тем, что в наших условиях мы, как правило, не располагаем точной количественной оценкой содержания белков и других нутриентов в продуктах питания, и расчет остается приблизительным даже у высокомотивированных к сотрудничеству с персоналом больных. Большинство же остальных нутриционных параметров реагирует на ухудшение питания с существенной задержкой. Это диктует необходимость применения (несмотря на все оговорки) оценки потребления белков по выведению основного продукта метаболизма – мочевины.

Белковый эквивалент выведения азота

В качестве такого параметра оценки потребления белков в настоящее время рассматривается стандартизованный белковый эквивалент выведения азота (стБВА) [46] – мера, не зависящая от дозы диализа, по

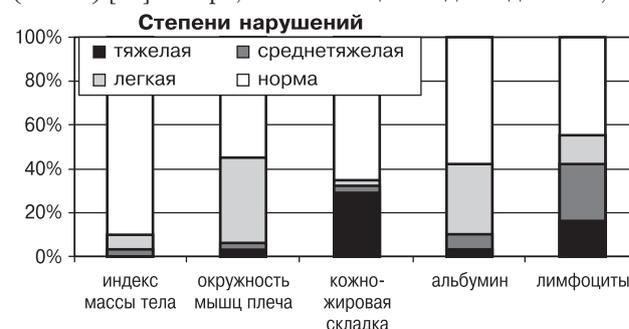


Рис. 4. Различная чувствительность разных методов оценки белково-энергетической недостаточности (БЭН): частота выявления отклонений от нормы пяти параметров в одной группе больных (собственные данные)

крайней мере, в краткосрочной перспективе. На величину этого показателя, помимо потребления белка, влияют анаболические и катаболические факторы, такие как кортикостероиды или анаболические гормоны, а возможно и другие, пока не распознанные. СтБВА тесно коррелирует с Диетарным Потреблением Белка (ДПБ) только в состоянии равновесия, то есть в условиях постоянной дозы диализа (при ее расчете по уровню мочевины крови в двух временных точках), только при относительном постоянстве потребления белка и калорийности диеты (колебания в пределах 10%), при отсутствии существенных внутренних или внешних стрессов, а также при исключении недавних назначений (отмены) анаболических гормонов. В таких условиях, исключая влияния, искажающие интерпретацию стБВА, можно обоснованно принять, что стБВА отражает ДПБ. Тем не менее, значение потребления белков, полученное из стБВА, рекомендуется параллельно проверять по периодически собираемым диетарным дневникам или интервью.

Методы определения БВА для больных, получающих гемо- (ГД) и перитонеальный (ПД) диализ, различаются, поскольку общее выведение азота при каждом из этих видов диализа рассчитывается по-разному [46]. Последнее является суммой всего выведенного азота, включая его экскрецию с кожей, кишечником, мочей и диализатом. Методика измерения дорого стоит, трудоемка и непрактична для рутинного использования в клинике. У метаболически стабильных пациентов выведение азота через кишечник и кожу постоянно и для простоты подсчета его можно игнорировать. Общее выведение азота высоко коррелирует с выведением мочевины (U_{24}). Поэтому в конечном счете, БВА рассчитывается по трем или двум значениям мочевины: до и после диализа, а также перед следующим сеансом диализа (при использовании методики с определением мочевины в трех временных точках).

Этот метод предполагает определение скорости генерации мочевины (G) по разности ее концентраций в конце первого сеанса и в начале второго. Методика требует также итерации и компьютерных расчетов, однако лишь на протяжении одного сеанса диализа и одного междиализного интервала. При определении БВА с использованием двух проб крови на мочевины G рассчитывается из абсолютных значений преддиализной концентрации мочевины (C_0) и Kt/V . Поскольку C_0 определяется как скоростью генерации мочевины G , так и Kt/V , при известном Kt/V (рассчитанном по снижению мочевины за сеанс диализа) G можно определить из абсолютного значения C_0 (сложной итерационной схемой на протяжении недели). Отметим, что абсолютное значение C_0 не используется для расчета Kt/V , определяемого логарифмом отношения C_0/C . Хотя метод трех проб математически проще, в исполнении он оказывается сложнее, так как предполагает 48–72 часовый период ожидания до получения третьей пробы. Кроме того, измерение G при этом ограничено одним междиализным промежутком. И наконец, больной, знающий о заборе крови, следующим за двумя предыдущими, может влиять на результаты. К счастью, в настоящее время нет необходимости использования этой сложной методики, ибо для расчета БВА по пред- и последидиализным пробам мочевины крови разработаны

формулы и номограммы, обоснованность применения которых подтверждена [13]. У пациентов со значимой остаточной почечной функцией проводится коррекция исходного, додиализного значения мочевины. Формулы для расчета Белкового Эквивалента Выведения Азота (БВА – PNA) для первого, второго и третьего сеансов гемодиализа в неделю [13, 46]:

Для начала недели:

$$БВА = \frac{2,8 \cdot N_0}{8,3 + 5,8 \cdot |spKt/V| + 3,5 \cdot |spKt/V|} + 0,168$$

Для середины недели:

$$БВА = \frac{2,8 \cdot N_0}{2,8 + 1,1 \cdot |spKt/V| + 5,4 \cdot |spKt/V|} + 0,168$$

Для конца недели:

$$БВА = \frac{2,8 \cdot N_0}{8,3 + 4,3 \cdot |spKt/V| + 5,6 \cdot |spKt/V|} + 0,168$$

Коррекция C_0 при значимой остаточной КФ:

$$C'_0 = C_0 [1 + (0,7 + (3,8) / (K / V)) K / V]$$

Показатель БВА необходимо стандартизовать или корректировать на специфический размер тела. Наиболее общепринятая стандартизация (рекомендуемая и рабочей группой по адекватности гемодиализа DOQI) – это деление на отношение $V/0,58$ (идеализированный или стандартизованный вес, полученный делением общего объема воды тела V на 0,58, то есть стандартную долю воды в массе тела). В свою очередь, объем распределения мочевины V (общего объема воды тела) рассчитывается по формулам Watson и Watson:

Муж.: *Общий объем воды тела (ООВ) = 2,447 – (0,09156 × возраст) + (0,1074 × рост) + (0,3362 × вес);*

Жен.: *Общий объем воды тела (ООВ) = –2,097 + (0,1069 × рост) + (0,2466 × вес).*

Безотечная тощая масса тела

Еще одним не вполне однозначным нутриционным параметром является безотечная тощая масса тела, определенная по кинетике креатинина. Выведение последнего также не зависит от дозы диализа, по крайней мере, в краткосрочной перспективе. Зато его продукция характеризует мышечную массу, а снижение указывает на истощение соматического пула белков. К сожалению, как указывалось выше, в общее выведение креатинина включаются и креатин, и креатинин, поступающие с мясной пищей. Тем не менее, тощая масса тела, определенная по кинетике креатинина считается полезным параметром для наблюдения за состоянием питания в динамике. Если отнести полученное значение к действительному весу тела, получают относительный показатель индекса тощей массы тела (иТМТ). Его можно сравнивать не только в динамике, но и у разных групп больных, а также – с принятым критическим значением 41%, за которым существенное увеличится риска смерти диализных больных.

$$\begin{aligned} \text{Безотечная тощая масса тела (кг)} &= \\ &= (0,029 \text{ кг/мг/24 часа}) \times \\ &\times \text{Индекс креатинина (мг/24 часа)} + 7,38 \text{ кг} \end{aligned}$$

Индексом креатинина названо суммарное выведение креатинина в мг за сутки:

$$\begin{aligned} \text{Индекс креатинина (мг/24 часа)} &= \text{креатинин диализата (или ультрафильтрата) (мг/24 часа)} + \\ &+ \text{изменение пула креатинина тела (мг/24 часа)} + \\ &+ \text{креатинин мочи (мг/24 часа)} + \\ &+ \text{деградация креатинина (мг/24 часа)}. \end{aligned}$$

В условиях ПД определение суточного выведения креатинина с диализатом не представляет трудностей, а изменения пула креатинина практически не происходит. В условиях ГД, наоборот, рассчитать выведение креатинина с большим объемом диализата сложно, но существует длительный междиализный интервал, в течение которого происходит накопление пула креатинина, выравненного по концентрации по всему объему его распределения. В связи с этим в условиях ПД на индекс креатинина влияет, в основном, первое слагаемое формулы, в то время как второе оказывается ничтожным. В условиях же ГД основное значение имеет второе слагаемое, то есть изменение пула креатинина за междиализный интервал, тогда как первое слагаемое при этом равно нулю. Изменение пула креатинина за определенный интервал времени можно рассчитать по формуле:

$$\begin{aligned} \text{Изменение пула креатинина тела (мг/24 часа)} &= \\ &= [\text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}_K - \text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}_H] \times 102 \text{ мг/ммоль} \times \\ &\times [24 \text{ часа} / T] \times [\text{вес тела (кг)} \times 0,50 \text{ (л/кг)}]; \end{aligned}$$

или при меняющемся весе:

$$\begin{aligned} \text{Изменение пула креатинина тела (мг/24 часа)} &= \\ &= \{[\text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}_K \times 102 \text{ мг/ммоль} \times \\ &\times \text{вес тела (кг)}_K \times (0,50 \text{ л/кг})] - \\ &- [\text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}_H \times 102 \text{ мг/ммоль} \times \\ &\times \text{вес тела (кг)}_H \times (0,50 \text{ л/кг})]\} \times [24 \text{ часа} / T], \end{aligned}$$

где индексы H и K обозначают начальное и конечное значение креатинина сыворотки (обычно разделенное интервалом времени T от 20 до 68 часов), вес тела – средневременной за интервал между измерениями креатинина, а $0,50$ (л/кг) – оценка объема распределения креатинина в теле.

Скорость деградации креатинина устанавливается как:

$$\begin{aligned} \text{Деградация креатинина (мг/24 часа)} &= \\ &= [3,88 \text{ ммоль/кг/24 часа}] \times \\ &\times [\text{креатинин сыворотки (ммоль/л)}] \times [\text{вес тела (кг)}], \end{aligned}$$

а содержание креатинина в моче рассчитывается как произведение концентрации в моче, собранной за интервал времени T , на ее объем (для креатинина 1 ммоль/л равен 102 мг/л).

Адекватность водного баланса

Если в отношении дозы диализа и даже питания (особенно белкового) сегодня верхняя граница не обозначена, то адекватность водного баланса определенно означает возможно более строгое соответствие оптимальному внутрисосудистому, вне- и внутриклеточному объему. Именно изменения объема внутрисосудистого сектора наиболее тесно связаны с другими параметрами адекватности диализа. Быстрое снижение внутрисо-

судистого объема (посредством ультрафильтрации) недопустимо, ибо отставание в его восполнении из межклеточного пространства приводит к физическому дискомфорту, судорогам и падению АД во время процедуры диализа. Это, в свою очередь, провоцирует сокращение диализного времени (преждевременное прекращение или даже пропуски сеанса), удлиняет перерывы в проведении эффективной процедуры, ибо во время таких перерывов проводятся мероприятия, направленные на коррекцию гипотонии, купирование судорог. Типичным, хотя и не самым благоприятным решением в таких случаях оказывается уменьшение кровотока, ультрафильтрации, что ведет к снижению эффективности диализа. Даже если артериальное давление снижается бессимптомно, это не проходит без последствий для эффективности диализа: возникающая в таких условиях централизация кровообращения приводит к обеднению кровотока значительных секторов тела, следствием чего является сохранение в них повышенной концентрации мочевины и других солевентов. Циркулирующая же часть объема крови при этом содержит в себе меньше уремических токсинов, и диализ становится менее эффективным; по окончании сеанса вся задержанная в плохо кровоснабжаемых участках тела мочевина вновь распределяется равномерно, и ее концентрация в крови быстро возрастает (увеличенный эффект рикошета). Избыточная дегидратация в процессе сеанса диализа приводит и к тому, что надолго, иногда до следующего сеанса, исчезает или резко снижается аппетит, что является важной причиной развития БЭН.

С другой стороны, невыявленная перегрузка жидкостью приводит к артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, левожелудочковой гипертрофии, то есть к комплексу патологических сдвигов, которые вносят главный вклад в летальность диализных больных. Они же определяют значительную часть госпитализаций. Исследования показали, что, по меньшей мере, 80% всех случаев гипертензии у диализных больных обусловлено хронической гиперволемией [37]. В группе больных, о которых сообщает Charra, леченых продолжительным медленным гемодиализом, более чем в 98% случаев полной коррекции артериальной гипертензии удалось добиться без гипотензивных препаратов, что подчеркивает ничтожную роль ренин-зависимой гипертензии в общей диализной популяции [5].

На старте заместительной терапии ситуация развивается весьма динамично. После периода склонности к катаболизму и спонтанного или намеренного ограничения белка, свойственных преддиализной стадии ХПН, с началом адекватной заместительной терапии тощая масса тела увеличивается. В это время попытка сохранить с помощью активной дегидратации постоянный вес тела может вызвать состояние гиповолемии, что приводит к ухудшению самочувствия, снижению аппетита, затруднению обеспечения адекватной дозы диализа. В конечном итоге все это может остановить или даже повернуть вспять начавшиеся благоприятные сдвиги в общем состоянии больного и нутриционном статусе. Наоборот, при остром заболевании и связанном с этим усиленном катаболизме у ранее клинически стабильного больного может начаться снижение тощей массы тела. И если в таком случае оставить целевой последидиализный вес тела прежним, больной через некоторое время окажется в состоянии гиперволемии. Все

это требует точного определения сухого веса.

Стандартное назначение ГД устанавливает в качестве цели удаление жидкости до клинически выведенной оценки сухого веса. Сухой вес в настоящее время определяется как наименьший вес, переносимый больным без появления симптоматики или гипотонии. Поскольку физиологический сухой вес – это вес при нормальных значениях функции почек, сосудистой проницаемости, концентрации сывороточных белков и сохранном состоянии водного обмена, в условиях ГД с учетом последующей междиализной прибавки веса он должен был бы быть ниже физиологического. В большинстве случаев, сухой вес устанавливается методом проб и ошибок, и степень неточности такого определения проявляется появлением синдиализной симптоматики или хронической перегрузки жидкостью с неудовлетворительным контролем артериального давления. Для стандартизации метода оценки сухого веса использовалось несколько различных методик [32]. Однако, поскольку исчерпывающе ясное определение понятия «сухой вес» отсутствует, ни одна из них не проявила себя как золотой стандарт. Существует несколько групп методик определения сухого веса: по биохимическим маркерам (предсердный натрийуретический пептид – ANP – и циклический гуанидин монофосфат – cGMP), по диаметру полой вены, на основании анализа биоимпеданса и биоимпедансной спектроскопии, а также по мониторингу объема крови в ходе сеанса диализа. Сравнительная характеристика методов представлена в недавнем обзоре Jaegger и соавт. [27] (перевод доступен на web-сайте РДО) [58].

Биохимические маркеры обусловленного гиперволемией повышенного давления в левом предсердии оказались недостаточно специфичными в связи со сходством их реакций при сердечной недостаточности и патологии трехстворчатого клапана. Не ясно также, отражают ли низкие значения ANP и cGMP состояние гиповолемии. Измерение диаметра полой вены ультразвукографически доступно, но эта величина варьирует в широких пределах и не поддается стандартизации, воспроизводимость ее в руках разных исследователей невысока. Многообещающим методом является биоимпедансная спектроскопия, основанная на различном сопротивлении вне- и внутриклеточного секторов электрическому току разной частоты. Сложности в его применении (не считая необходимости в сложном оборудовании) связаны с влиянием температуры, электролитных изменений, типичных для пациентов с ХПН, и ортостатическим эффектом, а также с тем, что расчетные коэффициенты получены при обследовании пациентов без почечной патологии, и неясно насколько они применимы к гемодиализным больным.

Ультрафильтрация во время диализа удаляет жидкость из внутрисосудистого сектора, что приводит к прогрессивному снижению объема крови. До тех пор, пока восполнение объема плазмы соответствует объему ультрафильтрации, гиповолемию можно предупредить и минимизировать возможные синдиализные осложнения. За короткий период сеанса диализа не может произойти существенного изменения общего количества эритроцитов в крови (если не было большой кровопотери). Поэтому любое изменение гематокрита в ходе сеанса диализа связано с изменением объема,

в котором распределено это количество эритроцитов [52]. Таким образом, возможно оценить изменения в объеме крови в режиме реального времени в ходе сеанса диализа. Такие устройства, основанные чаще всего на оптическом методе измерения гематокрита, интегрированы (в качестве опций) в современные диализные аппараты.

Если раньше считалось, что для каждого больного существует объем крови, при достижении которого наступает гипотония, то уже экспериментальная практика использования подобных устройств показала, что у большинства больных гипотония развивается при фиксированном уровне гематокрита или при специфических изменениях объема крови за определенное время. Различные графики уменьшения объема крови (повышения гематокрита) указывают на различное состояние гидратации тканей. При значительных явных или скрытых отеках внутрисосудистый объем крови не меняется или снижается медленно, так как ультрафильтрация может быть полностью компенсирована восполнением объема из межклеточной (и далее – внутриклеточной) жидкости. В случае отсутствия значительной гипергидратации тканей меняющийся осмотический градиент может препятствовать свободному переходу жидкости в сосудистое русло, и скорость восполнения его объема уменьшается, что приводит к более быстрому снижению внутрисосудистого объема. Если скорость такого снижения или абсолютное значение объема (специфичные для каждого больного) достигнут критического значения, развивается гипотония. Метод мониторинга гематокрита позволяет видеть как слишком быструю скорость снижения объема, так и приближение его к критическому уровню. Заблаговременное выявление такого развития событий дает возможность провести необходимую коррекцию (уменьшить скорость ультрафильтрации, изменить профилирование натрия диализата для обеспечения большей осмолярности крови в период проведения ультрафильтрации, применить изолированную ультрафильтрацию, введение осмотически активных веществ). Все это открывает возможность планировать профилирование натрия диализата и ультрафильтрации не на основе эмпирических схем, а в соответствии с состоянием гидратации у данного пациента на данном сеансе диализа.

К сожалению, в настоящее время контроль состояния объемов жидкости у диализных больных, главным образом, зависит от клинически выведенной оценки сухого веса. Клиническая оценка сухого веса неизбежно ведет к ошибкам с завышением или занижением сухого веса. Завышение сухого веса ведет к гипертензии, инсультам и сердечной недостаточности, являющимся главными причинами повышенной летальности на диализе. Занижение приводит к постоянным эпизодам гипотонии, ухудшающим субъективную переносимость диализа и нарушающим обеспечение назначенной дозы диализа. Возможным подходом к данной проблеме явился бы индекс адекватности управления объемами жидкости [27].

Мы рассмотрели три самых значительных изменения адекватности диализа и видели, как тесно они взаимосвязаны. Конечно, ими не исчерпываются показатели, по которым лечение диализного больного

должно стать адекватным задачам, стоящим перед заместительной терапией. Здесь не хватает и последнего (по времени) из предложенных индексов адекватности, но, возможно, самого важного:

$$MD \square t/P,$$

где t – это время MD (врача) у постели P (пациента).

Обеспечение адекватности по этому (или, возможно, по другому) набору параметров должно привести не просто к высокой выживаемости больных (с учетом спектра диагнозов и демографического состава), но и к высокому качеству жизни больных [2] и хорошей медицинской и социальной реабилитации.

Хочется верить, что результаты успешной реализации этих принципов со временем можно будет увидеть в созданном усилиями всего диализного сообщества Регистре больных с терминальной ХПН. Ведь уже первый год существования локальных регистров при всей неполноте выявил много интересного.

Литература

1. Барановский А.Ю., Шостка Г.Д., Райхельсон К.Л., Эйдельштейн В.А., Земченков А.Ю., Гаврик С.Л., Дмитриева Г.Ю., Герасимчук Р.П. Белково-энергетическая недостаточность у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, корректируемой различными видами заместительной терапии. Нефрология и диализ 1999; 10.
2. Земченков А.Ю., Кондуров С.В., Гаврик С.Л., Райхельсон К.Л., Эйдельштейн В.А. Качество жизни пациентов с хронической почечной недостаточностью, корректируемой заместительной терапией. Нефрология и диализ 1999; 1(2–3): 118–127.
3. Земченков А.Ю., Райхельсон К.Л., Эйдельштейн В.А. Нутритивный статус у больных на перитонеальном диализе. Нефрология и диализ 2000; 2(1–2): 85–94.
4. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью. Нефрология 1997; 1(1): 39–46.
5. Charra B, Caemard E, Cuche M, Laurent G. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis. Nephron 1983; 33: 96–99.
6. Charra B, Caemard E, Ruffet M, Chazot C, Terrat J.C, Vanel T, Laurent G. Survival as an index of adequacy of dialysis. Kidney Int 1992; 41(5): 1286–1291.
7. Chertow G.M, Owen W.F., Lazarus J.M., Lew N.L., Lowrie E.G. The interplay of uremia and malnutrition: An hypothesis for the reverse J-shaped curve between URR and mortality. Kidney Int 1999; 56: 1872–1878.
8. Collins A.J., Ma J.Z., Umen A., Kesbaviah P. Urea index and other predictors of hemodialysis patient survival. Am J Kidney Dis 1994; 23(2): 272–282.
9. Coyne D.W., Delmez J., Spence G., Windus D.W. Impaired delivery of hemodialysis prescriptions: an analysis of causes and an approach to evaluation. J Am Soc Nephrol 1997; 8(8): 1315–8.
10. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume Kt-V: An analysis of error. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1205–1213.
11. Daugirdas J.T. Estimation of equilibrated Kt/V using the un-equilibrated post dialysis BUN. Sem Dial 1995; 8: 283–284.
12. Depner T.A., Kesbaviah P.R., Ebben J.P., Emerson P.F., Collins A.J., Jindal K.K., Nissenson A.R., Lazarus J.M., Pu K. Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 464–471.
13. Depner T.A., Daugirdas J.T. Equations for normalized protein catabolic rate based on two-point modeling of hemodialysis urea kinetics. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 780–785.
14. Depner T.A., Beck G., Daugirdas J., Kusek J., Ekenoyan G. Lessons From the Hemodialysis (HEMO) Study: An Improved Measure of the Actual Hemodialysis Dose. Am J Kidney Dis 1999; 33(1): 142–149.
15. Frankenfield D.L., McClellan W.M., Helgerson S.D., Lowrie E.G., Rocco M.V., Owen W.F. Relationship between urea reduction ratio, demographic characteristics, and body weight in the 1996 National ESRD Core Indicators Project. Am J Kidney Dis 1999; 33: 584–591.
16. Giordano C., Esposito R., De Pascale C. Dietary treatment in renal failure. Proc. III Int. Congress of Nephrology 1966; 3: 214–229.
17. Giovanetti S. Diet in chronic uremia. Proc. III Int. Congress of Nephrology 1966; 3: 230–236.
18. Goich F.A., Sargent J.A. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). Kidney Int. 1985; 28(3): 526–534.
19. Gotch F.A. Kinetic modeling in hemodialysis. In Nissenson A.R., Fine R.N., Gentile D.E. (eds): Clinical Dialysis. 8. (ed 3rd) Englewood Cliffs, NJ, Prentice Hall, 1995, pp 156–189.
20. Gotch F.A., Levin N.W., Port F.K., Wolfe R.A., Uehlinger D.E. Clinical outcome relative to the dose of dialysis is not what you think: The fallacy of the mean. Am J Kidney Dis 1997; 30: 1–15.
21. Hakim R.M., Breyer J., Ismail N., Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. Am J Kidney Dis 1994; 23: 661–669.
22. Held P.J., Brunner F., Odaka M., Garcia J.R., Port F.K., Gaylin D.S. Five-year survival for end-stage renal disease patients in the United States, Europe, and Japan, 1982 to 1987. Am J Kidney Dis. 1990; 15(5): 451–457.
23. Held P.J. J Am Soc Nephrol 1991; 2: 328.
24. Held P.J., Port F.K., Wolfe R.A., Stannard D.C., Carroll C.E., Daugirdas J.T., Greer J.W., Hakim R.M. The dose of hemodialysis and patient mortality. Kidney Int 1996; 50: 550–556.
25. Hornberger J.C. The hemodialysis prescription and quality-adjusted life expectancy. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 1004–1020.
26. Iktizler T.A., Greene J.H., Wingard R.L., Parker R.A., Hakim R.M. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 1995; 6(5): 1386–91.
27. Jaeger J.O., Mehta R.L. Assessment of Dry Weight in Hemodialysis: An Overview. J Am Soc Nephrol 1998; 10(2): 98–104.
28. Kasiske B.L., Lakatua J.D.A., Ma J.Z., Louis T.A. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. Am J Kidney Dis 1998; 31: 954–961.
29. Kayser G.A., Stevenson F.T., Depner T.A. Determinants of albumin concentration in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1997; 29(5): 658–68.
30. Klabr S., Levey A.S., Beck G.J., Caggiula A.W., Hunsicker L., Kusek J.W., Striker G. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group: The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. N Engl J Med 1994; 330: 877–884.
31. Kopple J.D., Zhu X., Lew N.L., Lowrie E.G. Body weight-for-height percentile relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. Kidney Int 1999; 56: 1136–1148.
32. Kouw P.M., Kooman J.P., Cheriex E.C., Olthoff C.G., de Vries P.M.J.M., Leunissen K.M.L. Assessment of postdialysis dry weight: A comparison of techniques. J Am Soc Nephrol 1993; 4: 98–104.
33. Lameire N. When do we begin dialysis therapy? – ASN 1997 Satellite Symposium: Patient referral and dialysis initiation practices: A European perspective. <http://www.hdcn.com>.
34. Leblanc M., Charbonneau R., Lalumiere G., Cartier P., Deziel C. Postdialysis urea rebound: Determinants and influence on dialysis delivery in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 1996; 27: 253–261.
35. Levey A.S., Green T., Beck G.J., Caggiula A.W., Kusek J.W., Hunsicker L.G., Klabr S. Dietary Protein Restriction and the Progression of Chronic Renal Disease: What Have All of the Results of the MDRD Study Shown? J Am Soc Nephrol 1999; 10(11): 328.
36. Li Z., Nancy L., Lew N.L., Lazarus J.M., Lowrie E.G. Comparing the Urea Reduction Ratio and the Urea Product as Outcome-Based Measures of Hemodialysis Dose. Am J Kidney Dis 2000; 35(4): 598–605.
37. Lins R.L., Elseviers M., Rogiers P., Van Hoeyweghe R.J., De Raedt H., Zachee P., Daelemans R.A. Importance of volume factors in dialysis-related hypertension. Clin Nephrol 1997; 48: 29–33.
38. Lowrie E.G., Laird N.M., Parker T.F., Sargent J.A. Effect of the hemodialysis prescription on patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. N Engl J Med. 1981; 305(20): 1176–1181.
39. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities. Am J Kidney Dis 1990; 15: 458–482.
40. Lowrie E.G., Zhu X., Lew N.L. Primary associates of mortality among dialysis patients: Trends and reassessment of Kt/V and urea reduction ratio as outcome-based measures of dialysis dose. Am J Kidney Dis 1998; 32 (suppl 4): S16–S32.
41. Lowrie E.G. Indexing physiological measurements to body size: A common practice that should be changed. Semin Dial 1999; 12 (suppl 1): S55–S60.
42. Lowrie E.G., Chertow G.M., Lew N.L., Lazarus J.M., Owen W.F. The {clearance x time} product (Kt) as an outcome-based measure of dial-

ysis dose. *Kidney Int* 1999; 56: 729–737.

43. *McCusker FX, Teeban BP, Thorpe KE, Kesbaviab PR, Churchill DN.* How much peritoneal dialysis is required for the maintenance of a good nutritional state? Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *Kidney Int.* 1996; Suppl 50: S56–61.

44. *Mebrotra R, Nolph KD.* Treatment of advanced renal failure: Low protein diet or timely initiation of dialysis? *Kidney Int.* 2000; 58(4): 1381–1388.

45. *NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy. NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy.* *Am J Kidney Dis* 1997; 30(3) Suppl 2: S1–S135.

46. *NKF-DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in Chronic Renal Failure.* http://www.kidney.org/professionals/doqi/doqi/doqi_nut.html.

47. *Owen WF, Lew NL, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM.* The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–1006.

48. *Pedrin LA, Zereik S, Rasmay S.* Causes, kinetics and clinical implications of post-hemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 1988; 34: 817–824.

49. *Ronco C.* Opinions regarding outcome differences in European and US haemodialysis patients [news]. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(11): 2616–20.

50. *Schmeditz D, Van Stone JC, Daugirdas JT.* A regional blood circulation alternative to in-series two compartment urea kinetic modeling. *ASAIO J* 1993; 39:M573–M577.

51. *Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will E.* Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis. *Rev Enferm* 1994; 67: 24–29.

52. *Steuer RR, Harris DH, Conis JM.* A new optical technique for monitoring hematocrit and circulating blood volume: Its application in renal dialysis. *Dial Transplant* 1993; 22: 260–265.

53. *Tattersall J, Farrington K, Bouser M, Aldridge C, Greenwood RN, Levin NW.* Underdialysis caused by reliance on single pool urea kinetic modeling. *J Am Soc Nephrol* 1996; 3: 398.

54. *Teraoka S, Toma H, Nibe H et al.* Current status of renal replacement therapy in Japan. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 151–164.

55. *United States Renal Data System: 1997 Annual Data Report.* U.S. Department of Health and Human Service, Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, 1997.

56. *United States Renal Data System: USRDS 1999 Annual Data Report.* National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Disease. Bethesda, 1999.

57. *Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LYC, Jones CA, Port FK.* Body size, dose of hemodialysis and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80–88.

58. *Перевод на русский язык статьи: Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, Agodoa LYC, Jones CA, Port FK.* Body size, dose of hemodialysis and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80–88 см. Российское Диализное Общество. Web-сайт//www.dialysis.ru.

Инфекции мочевой системы у детей: современные представления об этиологии

И.Н. Захарова

Кафедра педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования МЗ РФ, Москва

Urinary tract infections in children: contemporary notions of the origin

I.N. Zakharova

Ключевые слова: мочевая система, дети, инфекция.

Под термином «инфекция мочевой системы» подразумевается воспалительный процесс в органах мочевой системы без специального указания на локализацию (мочевые пути или почечная паренхима) и определения его характера.

Инфекции мочевой системы (ИМС) являются одним из наиболее распространенных заболеваний у детей. По данным Тушинской детской городской больницы Москвы, среди больных с патологией мочевой системы частота микробно-воспалительных заболеваний составляет 75,6%. В периоде новорожденности ИМС регистрируется преимущественно у мальчиков (до 3%). Затем у мальчиков ее частота снижается, так что

к году она составляет до 1–2%, в дошкольном возрасте – не более 0,5%, а в пубертатном периоде – всего 0,1%. У девочек, напротив, частота ИМС с возрастом увеличивается: на 1 году она составляет 2,7%, в дошкольном возрасте – 4,7%, а в школьном возрасте – от 1,2 до 1,9%. Соотношение частоты ИМС у мальчиков и девочек первого года жизни, по данным В.И. Кириллова [11], равно 1:2, тогда как, по данным В.Г. Майданника [14], девочки болеют в 10 раз чаще.

Согласно существующей классификации, ИМС подразделяется на острый и хронический пиелонефрит (патология, при которой в процесс вовлекается паренхима почек) и инфекцию мочевыводящих путей

*Адрес для переписки: 141400, г. Химки, ул. Дружбы, 8-125
Телефон: 496-52-38. Захарова Ирина Николаевна*