

DOI: 10.15825/1995-1191-2015-1-103-108

ПЕРСИСТИРУЮЩАЯ И ИНТЕРМИТТИРУЮЩАЯ ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ У ПАЦИЕНТОВ НА ПРОГРАММНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ: МЕТОДЫ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ

А.Г. Строков, В.А. Терехов, Я.Л. Поз, К.Н. Крышин, Ю.В. Копылова

ФГБУ «Федеральный научный центр трансплантологии и искусственных органов имени академика В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Для пациентов на программном гемодиализе (ПГД) характерна двухкомпонентная гипергидратация – интермиттирующая (ИГ) связана с прибавкой в весе в междиализные промежутки, персистирующая (ПГ) – с неправильно определенным сухим весом. **Целью** данного исследования явилась разработка комплекса мероприятий, направленных на минимизацию обоих компонентов гипергидратации. **Материалы и методы.** Применялся биоимпедансный многочастотный анализ (БИА), мониторинг относительного объема крови (ООК) и проводимости плазмы по данным монитора ионного диализанса у пациентов, поступавших для подготовки к трансплантации почки. **Результаты.** Анализ серийных (от 2 до 18) измерений у 380 пациентов в сравнении с 26 здоровыми субъектами выявил экспансию исключительно внеклеточного объема даже при массивной (от 3,5 до 15 л) гипергидратации. Гипергидратация, превышающая 15% внеклеточного объема, отмечалась у 41% пациентов при поступлении, отклонение от референсного значения уменьшалось в процессе лечения с $3,7 \pm 1,4$ л, до $1,9 \pm 1,2$ л. В ходе сеансов ПГД снижение относительного объема крови (ООК) у пациентов с ПГ не превышало 2,5% на 1 литр ультрафильтрации. При отработанном сухом весе данная величина служила суррогатным показателем активности сосудистого восполнения. Минимизация градиента натрия между диализатом и плазмой позволила снизить величину ИГГ. **Заключение.** Проблема устранения гипергидратации у пациентов на ПГД требует комплексного подхода и дальнейших исследований.

Ключевые слова: гемодиализ, гипергидратация, биоимпедансная спектрометрия, относительный объем крови.

PERSISTENT AND INTERMITTENT HYPERHYDRATION IN PATIENTS ON PROGRAM HAEMODIALYSIS: METHODS OF EVALUATION AND CORRECTION

A.G. Strokov, V.A. Terekhov, Y.L. Poz, K.N. Kryshin, Yu.V. Kopylova

V.I. Shumakov Federal Research Center of Transplantology and Artificial Organs of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

Hyperhydration, the sum of persistent (PH) and intermittent (IH) ones is the strong predictor of mortality in patients on program haemodialysis (PHD). **The aim** of this research was to investigate the complex of methods for minimization of PH as well as IH. **Materials and methods.** The bioimpedance multifrequency analysis (BIA), relative blood volume (RBV) monitoring and plasma conductivity evaluation by ionic dialysance device were performed in candidates for kidney transplantation. **Results.** In 380 PHD patients, comparing with 26 healthy persons the expansion of extracellular volume was only observed even in the cases of the huge (3.5–15 L) overload. PH of more than 15% of extracellular volume was observed in 41% of patients. The deviation of hydration status from reference value was 3.7 ± 1.4 L at first measurement and 1.9 ± 1.2 L at last one in every patient. RBV decreased insignificantly (less than 2.5% / L ultrafiltration) during PHD sessions in patients with PH. This value increased after dry weight consummation and it appeared as surrogate of intravascular refueling capacity. The minimization of sodium dialysate – plasma gradient resulted in decrease of IH. **Conclusion.** The elimination of both PH and IH in PHD patients is the paramount goal; it demands the complex approaches and further investigations.

Key words: haemodialysis, hyperhydration, bioimpedance spectrometry, relative blood volume.

Для корреспонденции: Строков Александр Григорьевич. Адрес: 123182, г. Москва, ул. Щукинская, д. 1. Тел. (495) 158 22 33. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

For correspondence: Alexander Strokov. Address: 1, Schukinskaya st. Moscow, 123182 Russian Federation. Tel. (495) 158 22 33. E-mail: transpl_dialysis@mail.ru.

ВВЕДЕНИЕ

Величина гипергидратации у пациентов, находящихся на лечении программным гемодиализом (ПГД), складывается из двух компонентов. Первым является междиализная прибавка в весе, практически целиком зависящая от количества потребляемой жидкости – интермиттирующая гипергидратация (ИГ). Вторым компонентом служит возможная «базовая», персистирующая гипергидратация (ПГ) у пациентов с неправильно отработанным статусом гидратации, то есть в тех ситуациях, когда избыточный объем сохраняется в организме даже после сеанса лечения с ультрафильтрацией (УФ).

Исследования, проведенные с использованием биоимпедансного анализа (БИА), показали, что адекватный последиализный вес, так называемый сухой вес, характеризующий состояние эуволемии или даже незначительной дегидратации, не достигается у трети пациентов на ПГД [1]. В таких случаях даже незначительная, укладываемая в клинические рекомендации междиализная прибавка в весе может приводить к гипергидратации, сопряженной с повышением уровня смертности [2]. Достижение сухого веса у значительной части пациентов на ПГД осложняется интрадиализной симптоматикой, связанной с обеднением внутрисосудистого объема на фоне УФ, прежде всего интрадиализной гипотензии. Методики, позволяющие отслеживать относительные изменения объема крови (ООК) по изменениям уровней гемоглобина или гематокрита, позволяют не только добиваться поддержания постоянства внутрисосудистого объема [3], но и в определенной степени верифицировать достижение сухого веса [4].

В нашем исследовании мы изучили возможность комплексного применения различных методик, традиционных для современного гемодиализного центра, направленных на устранение ПГ и снижение влияния ИГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 380 пациентов на ПГД, поступавших для подготовки к трансплантации почки, 196 женщин и 184 мужчины в возрасте от 15 до 78 лет (в среднем – 54 года), с длительностью заместительной терапии от 0 до 339 месяцев (в среднем – 57 месяцев), которым проводился БИА, в 223 случаях – сериями от 2 до 18 измерений. Контрольную группу БИА составили 26 внешне здоровых субъектов, 14 женщин и 12 мужчин в возрасте от 19 до 64 лет (в среднем – 49 лет). Для БИА использовалось устройство Body Composition Monitor (BVM) (Fresenius Medical Care, Германия). БИА в данном устройстве проводится на различных частотах (от 5 до 1000 кГц) переменного тока с последу-

ющей обработкой данных при помощи оригинального программного обеспечения.

42 пациентам проводились сеансы ПГД с мониторингом ООК. Применялись блок Blood Volume Monitor (BVM) в составе аппаратов для гемодиализа 4008 и 5008 (Fresenius Medical Care, Германия) и устройство CritLine (InLine Diagnostics, США), действие которых основано соответственно на ультразвуковом и оптическом сканировании крови в экстракорпоральном контуре с отслеживанием концентраций соответственно гемоглобина или гематокрита и расчетом изменений ООК в процентах. Для проведения сеансов лечения с равновесной проводимостью использовались показатели блока Online Clearance Monitor, встроенного в аппараты 4008 и 5008.

ПГД проводился 3–4 раза в неделю сеансами гемодиализации длительностью по 4–5 часов с использованием диализаторов FX 60, 80 и 100 на аппаратах 4008 и 5008 (Fresenius Medical Care, Германия). Для статистической обработки данных использовались программы Excel и Статистика 6.0. Данные представлены в виде $M \pm m$, достоверность оценивалась в 95% интервале.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение величины фазового угла на терминальных частотах измерения при БИА у внешне здоровых субъектов и пациентов на ПГД представлено на рис. 1 и 2. Фазовый угол (ФУ) является основной исходной величиной БИА, на основании которой производятся расчеты показателей гидратации и состава тела. Для тока низкой частоты – 5 кГц (рис. 1) доступно преимущественно внеклеточное пространство, соответственно, изменения ФУ характеризуют внеклеточную гидратацию. У здоровых субъектов (А) медиана величины ФУ составила $2,58^\circ$, что существенно отличалось от показателя в группе пациентов на ПГД (В) – $1,91^\circ$. Соответственно распределилась и величина гипергидратации у пациентов на ПГД (С) – данное распределение является инверсией величины ФУ.

Несколько другая зависимость наблюдается при БИА с частотой тока 1000 кГц (рис. 2). Величина ФУ у здоровых субъектов (А) не столь значительно отличается от таковой у пациентов на ПГД (В). Медиана ФУ составила соответственно $1,59^\circ$ и $1,27^\circ$. Связано это с тем, что для тока высокой частоты становится доступным внутриклеточное пространство, и влияние внеклеточной гидратации нивелируется.

БИА, проводящийся на различных частотах и именуемый поэтому биоимпедансной спектрометрией, позволяет рассчитать величину гидратации отдельно вне- и внутриклеточного пространства, а на основании этих данных – и состав тела субъек-

та. В таблице приведены основные расчетные показатели БИА у здоровых субъектов и пациентов на ПГД. По основным антропометрическим данным – росту: $167,6 \pm 7,1$ vs $168,6 \pm 10,3$ (см) (NS) и весу: $70,8 \pm 10,9$ vs $69,9 \pm 12,4$ (кг) (NS) – эти группы не различались, как и по величинам, характеризующим развитие мышечной и жировой массы – индексам безжировой и жировой массы. Гипергидратация в группе пациентов на ПГД колебалась в широких пределах – от отрицательных значений у пациентов с недооцененным сухим весом до 15 кг, в среднем $2,8 \pm 1,5$ л, в отличие от показателя у здоровых субъектов, где гипергидратация отсутствовала ($0,04 \pm 0,25$ л, $p < 0,001$). Соответственно, большим у пациентов на ПГД был и общий объем воды в организме: $36,0 \pm 4,5$ л против $34,0 \pm 2,0$ л у здоровых субъектов ($p < 0,05$). При этом различий в объемах внутриклеточной жидкости не отмечалось, а достоверно большим у пациентов на ПГД был объем внеклеточной жидкости: $17,4 \pm 3,4$ л в сравнении с $15,1 \pm 1,2$ л ($p < 0,05$). Интересно, что экспансии внутриклеточного объема нам не удалось выявить даже при выделении в отдельную группу пациентов со значительной, превышающей 3 литра (в сред-

нем – $7,0 \pm 2,1$ л) гипергидратацией, у которых объемом внутриклеточной жидкости – $19,0 \pm 4,9$ л – не отличался от такового у здоровых субъектов – $18,9 \pm 1,7$ л (NS). Это еще раз свидетельствует о том, что гипергидратация у пациентов на ПГД захватывает только внеклеточный сектор. Такое заключение подтверждается также и тем наблюдением, что при повторном проведении БИА через 30 минут после окончания сеанса лечения у 12 пациентов мы не отмечали снижения внутриклеточного объема. Более того, отмечалось его некоторое увеличение – на $0,22 \pm 0,08$ л, что можно объяснить перераспределением жидкости под воздействием более высокой внутриклеточной концентрации осмотически активных веществ, прежде всего мочевины.

При первом проведении БИА у пациентов, поступавших для пересадки почки, гипергидратация, превышающая 15% внеклеточного объема, отмечалась в 41% случаев. При анализе абсолютной величины отклонения показателя гидратации от референсного, характерного для здоровых субъектов, значения было отмечено ее максимальное отклонение при первом измерении на момент поступления: $3,7 \pm 1,4$ л и существенное снижение – до $1,9 \pm 1,2$ л – при

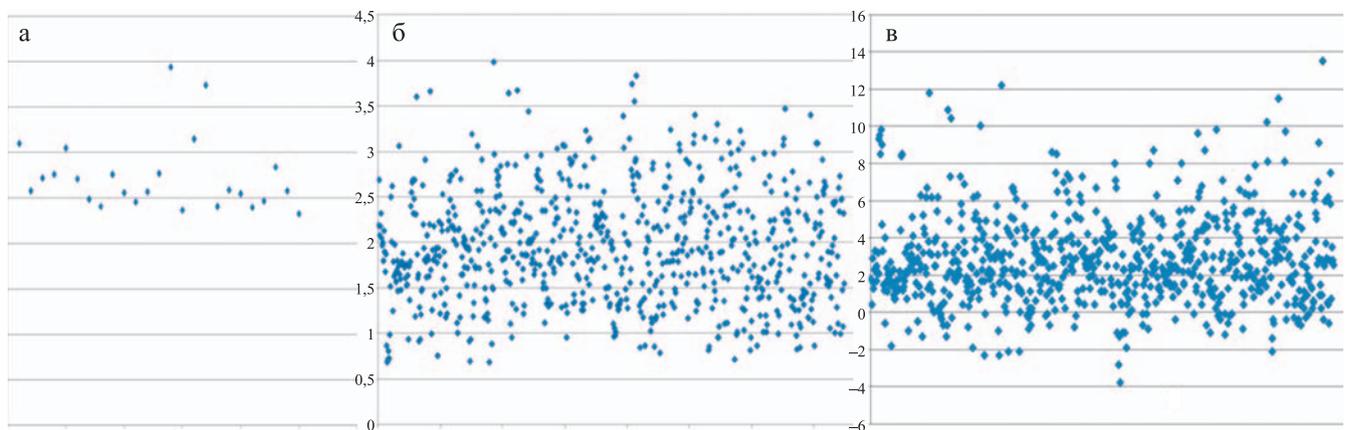


Рис. 1. Распределение величины фазового угла при БИА с частотой 5 кГц у внешне здоровых субъектов (а) и пациентов на ПГД (б); величина гипергидратации у пациентов на ПГД (в)

Таблица

Основные расчетные показатели БИА у здоровых субъектов и пациентов на ПГД

Показатель	Здоровые субъекты	Пациенты на ПГД	Достоверность различия
Масса тела (кг)	$70,8 \pm 10,9$	$69,9 \pm 12,4$	NS
Рост (см)	$167,6 \pm 7,1$	$168,6 \pm 10,3$	NS
Индекс массы тела (кг/м ²)	$25,1 \pm 3,2$	$24,5 \pm 5,3$	NS
Индекс безжировой массы (кг/м ²)	$13,6 \pm 2,1$	$13,2 \pm 3,07$	NS
Индекс жировой массы (кг/м ²)	$11,6 \pm 4,0$	$10,3 \pm 3,8$	NS
Общий объем воды в организме (л)	$34,0 \pm 2,0$	$36,0 \pm 4,5$	$p < 0,05$
Избыточный объем – гипергидратация (л)	$0,04 \pm 0,25$	$2,8 \pm 1,5$	$p < 0,0001$
Внеклеточная жидкость (л)	$15,1 \pm 1,2$	$17,4 \pm 3,4$	$p < 0,05$
Внутриклеточная жидкость (л)	$18,9 \pm 1,7$	$18,6 \pm 3,1$	NS
Отношение объемов вне- и внутриклеточной жидкости	$0,81 \pm 0,02$	$0,96 \pm 0,12$	$p < 0,01$

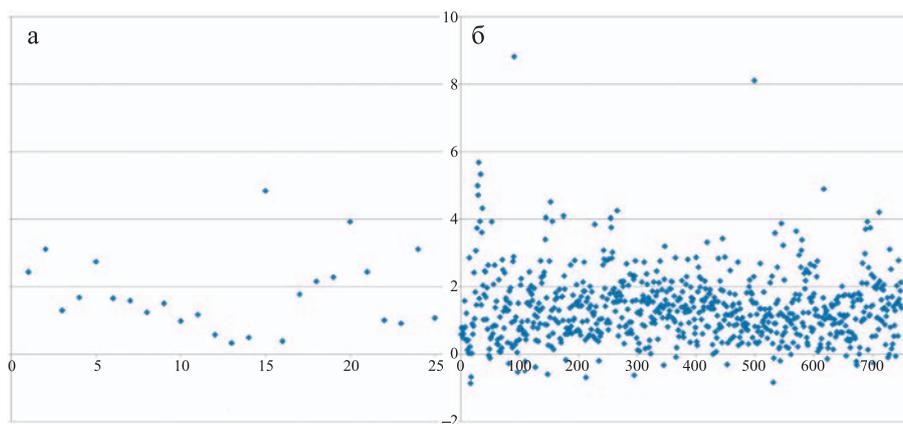


Рис. 2. Распределение величины фазового угла при БИА с частотой 1000 кГц у внешне здоровых субъектов (а) и пациентов на ПГД (б)

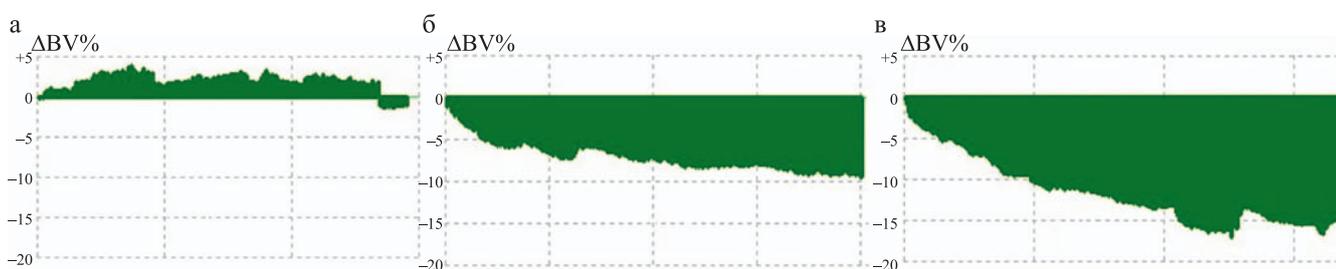


Рис. 3. Динамика ООК при отработке состояния эуволемии у одного пациента

последнем у каждого конкретного пациента измерения ($p < 0,01$). Это свидетельствует в пользу того, что регулярное применение БИА позволяет объективизировать состояние эуволемии как в случаях массивной ПГ, так и при недооцененном сухом весе пациента.

При использовании БИА мы подтвердили свои данные о возможности использования мониторинга ООК для объективизации сухого веса у пациентов на ПГД [5]. В качестве иллюстрации можно привести серию измерений ООК у пациента в ходе отработки сухого веса (рис. 3). В ходе первого сеанса лечения (б), когда преддиализная гипергидратация, по данным БИА, составляла 9 литров, отмечалось парадоксальное увеличение ООК даже на фоне массивной (3,2 л) ультрафильтрации. При снижении преддиализной гипергидратации до 5 литров (в) кривая ООК приобрела характерный для большинства пациентов на ПГД вид, однако отношение максимального снижения ООК к объему УФ (ΔООК) оставалось невысоким – 2,4%/л. При гипергидратации 2,5 литра и УФ, равной 3,5 литра, показатель ΔООК достиг 4,9%/л.

При наличии значимой ПГ ни в одном из случаев показатель ΔООК не превышал 2,5%/л, а у пациентов с отработанным сухим весом во всех случаях был выше 2,6%/л. Кривая ООК характеризует соотношение скоростей УФ и сосудистого восполнения (рис. 4). При постоянной скорости сосудистого восполнения кривая линейна (а), а ее наклон зависит

от скорости УФ. Такой характер кривой неблагоприятен с прогностической точки зрения и является предиктором интрадиализной гипотензии, особенно при высоком, свыше 5%/л, показателе ΔООК, являющемся проявлением неадекватного восполнения. У большинства пациентов на ПГД кривая ООК имеет иной характер (б), когда периоды снижения ООК сменяются его стабилизацией, что связано, очевидно, с ускорением сосудистого восполнения вследствие гемоконцентрации. Однако даже в такой ситуации объемная УФ может приводить к существенному падению ООК (в) и развитию интрадиализной симптоматики. В подобной ситуации выходом является ограничение междиализной прибавки в весе и соответственное уменьшение объема УФ (в). Характерно, что кривые б и в представляют данные одного и того же пациента, различия лишь в объеме УФ – в первом случае он составил 4,2 литра, во втором – 2,7. Нетрудно заметить, что показатель ΔООК в обоих случаях был около 4,5%/л, характеризующий способность конкретного пациента к сосудистому восполнению. Снижение скорости УФ за счет продления процедуры (г) также позволяет исключить выраженное падение ООК при стабильном показателе ΔООК. У пациентов с отработанным сухим весом, подтвержденным данными БИА, величина ΔООК является суррогатным показателем адекватности сосудистого восполнения – процесса, зависящего от множества факторов: выраженности

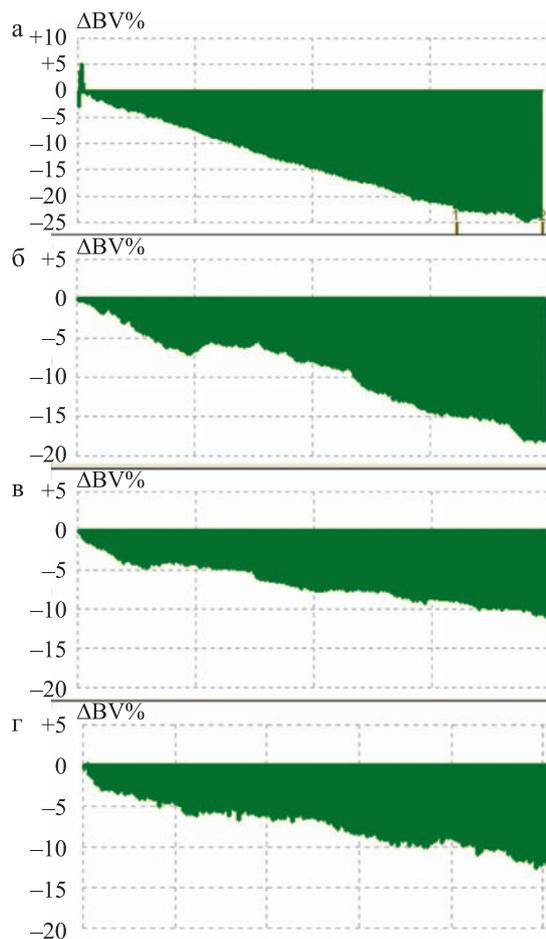


Рис. 4. Кривые ООК у различных пациентов

анемии и гипопроteinемии, централизации кровообращения на фоне обеднения внутрисосудистого объема, состояния сердечно-сосудистой системы и других. Пациенты с высоким показателем ΔООК склонны к интрадиализным осложнениям и требуют особого внимания со стороны медперсонала.

Одним из основных терапевтических маневров, направленных на поддержание внутрисосудистого объема при проведении гемодиализа, является создание положительного градиента натрия, то есть повышение концентрации натрия в диализате в сравнении с плазменной концентрацией. Однако это может приводить к перегрузке организма пациента натрием с последующим увеличением междудиализной прибавки в весе. Для уточнения влияния такого механизма на величину ИГ мы проводили сеансы лечения с равновесной проводимостью диализата и плазмы у двенадцати пациентов, отличавшихся склонностью к массивной междудиализной прибавке в весе (1 и более диализов за неделю с ультрафильтрацией свыше 4,5% «сухой массы» тела) в течение недельного цикла лечения. Минимально допустимая концентрация натрия в диализирующей жидкости при этом равнялась 132 ммоль/л; если же принять во внимание воздействие иона калия на проводимость плазмы, то концентрация

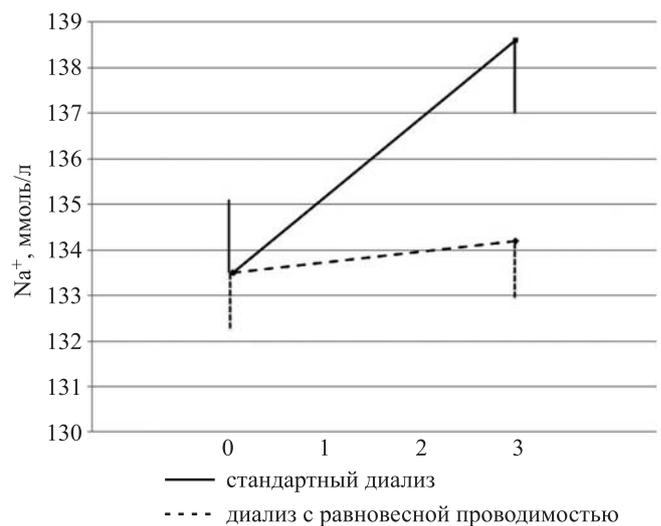


Рис. 5. Динамика плазменной концентрации натрия при диализе

натрия в диализате всегда оказывалась выше, чем в плазме, на величину градиента по калию, то есть на 1–3 ммоль/л. Исходный уровень плазменного натрия колебался от 130 до 138 ммоль/л и в среднем составил $133,6 \pm 2,3$ ммоль/л. В сравнении со стандартным диализом, при котором концентрация натрия в диализирующей жидкости составляла 138–142 ммоль/л и отмечалось достоверное увеличение плазменной концентрации натрия в ходе процедуры со $134,1 \pm 2,4$ до $138,6 \pm 2,5$ (ммоль/л) ($p < 0,001$), при лечении с равновесной проводимостью такого роста не отмечалось: $133,6 \pm 2,3$ и $134,1 \pm 2,2$ (ммоль/л) (NS) (рис. 5). Одновременно с этим отмечалась достоверно менее значительная междудиализная прибавка в весе у пациентов исследуемой группы. Если при проведении диализа с использованием стандартных концентраций натрия междудиализная прибавка в весе составляла $3,81 \pm 1,08$ кг, то при изонатриевом диализе она снизилась до $3,23 \pm 0,92$ кг ($p < 0,001$). Характерно, что уменьшение ИГ количественно совпадало с расчетным, предполагающим распределение ионов натрия и соответствующего объема воды во внеклеточном пространстве (около 140 мл на каждый ммоль/л).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ПГ подвержены многие пациенты на ПГД. Это подтверждается и данными о необходимости применения массивной антигипертензивной терапии у большинства пациентов [6], и результатами последних исследований с использованием БИА [1]. Можно предположить, что именно повсеместное внедрение БИА в рутинную практику диализных центров позволит объективизировать величину сухого веса с соответствующим улучшением клинических результатов [7]. ИГ определяет не только

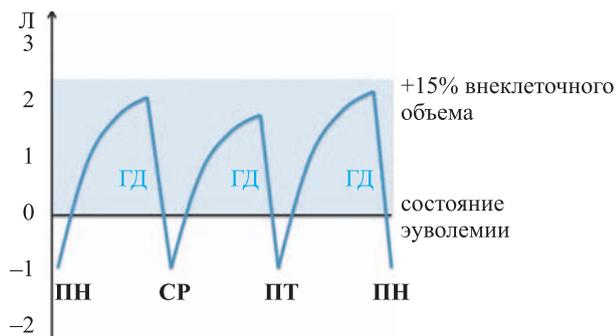


Рис. 6. Оптимальный профиль статуса гидратации пациента на трехразовом ПГД

экспансию внеклеточного объема в междиализные промежутки, но в значительной степени и течение сеансов лечения. При устранении ИГ за счет УФ поддержание внутрисосудистого объема с учетом индивидуальных особенностей пациента является основой профилактики интрадиализных осложнений. Величина ИГ в значительной степени определяется балансом натрия. Диетическое ограничение потребления натрия оказывает существенное влияние на величину ИГ и результаты лечения [8], однако проблема баланса натрия в ходе сеансов лечения остается нерешенной, клинические рекомендации по этой теме отсутствуют, и большинство (90%) пациентов на ПГД лечатся с использованием стандартной концентрации натрия диализата [9].

Оптимальный профиль гидратации пациента на трехразовом ПГД представлен на рис. 6: ПГ отсутствует, ИГ не превышает 15% внеклеточного объема, а последиализная дегидратация не результируется интрадиализной симптоматикой. Именно на достижение такой идеальной ситуации направлены описанные выше методики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Passauer J, Petrov H, Schleser A, Leicht J, Pucalka K. Evaluation of clinical dry weight assessment in haemo-

dialysis patients using bio-impedance spectroscopy: a cross-sectional study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 545–551. DOI: 10.1093/ndt/gfp517. PMID: 19808949

2. Wabel P, Moissl U, Chamney P, Jirka T, Machek P, Ponce P. et al. Towards improved cardiovascular management: the necessity of combining blood pressure and fluid overload. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2008; 23: 2965–2971. DOI: 10.1093/ndt/gfn228

3. Steuer RR, Leypoldt JK, Cheung AK, Senekjian HO, Conis JM. Reducing symptoms during hemodialysis by continuously monitoring the hematocrit. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 27: 525–532. DOI: 10.1016/S0272-6386(96)90163-8

4. Lopot F, Kotyk P, Blaha J, Forejt J. Use of continuous blood volume monitoring to detect inadequately high dry weight. *Int. J. Artif. Organs.* 1996; 19: 411–414.

5. Строчков АГ, Терехов ВА. Показатель относительного объема крови у пациентов на программном гемодиализе. *Нефрология и диализ.* 2010; 12 (2): 101–105. Strokov AG, Terekhov VA. Pokazatel' otноситel'nogo ob'ema krovi u patsientov na programmnom gemodialize. *Nefrologiya i dializ.* 2010; 12 (2): 101–105.

6. Robinson BM, Tong L, Zhang J, Wolfe RA, Goodkin DA, Greenwood RN et al. Blood pressure levels and mortality risk among hemodialysis patients in the dialysis outcomes and practice patterns study. *Kidney Int.* 2012; 82: 570–580. DOI:10.1038/ki.2012.136. PMID:22718187.

7. Machek P, Jirka T, Moissl U, Chamney P, Wabel P. Guided optimization of fluid status in haemodialysis patients. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 538–544. PMID: 19793930. DOI: 10.1093/ndt/gfp487.

8. McCausland FR, Waikar SS, Brunelli SM. Increased dietary sodium is independently associated with greater mortality among prevalent hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2012; 82: 204–211. DOI: 10.1038/ki.2012.42. PMID: 22418981.

9. Hecking M, Karaboyas A, Saran R, Sen A, Inaba M, Rayner H. Dialysate sodium concentration and the association with interdialytic weight gain, hospitalization, and mortality. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2012; 7: 92–100. DOI: 10.2215/CJN.05440611. PMID:22052942.

Статья поступила в редакцию 02.02.2015 г.