

5. Мельников Н. Н. Химия и технология пестицидов. М., 1974. С. 209—226.
6. Сасинович Л. М., Панышина Т. Н. // Проблемы охраны здоровья населения и защиты окружающей среды от химических вредных факторов: Тез. докл. I Всесоюз. съезда токсикологов. Ростов н/Д, 1986. С. 352—354.
7. Soderlund D. M. Metabolic considerations in pyrethroid design // Xenobiotica. 1992. Vol. 22, № 9—10. P. 1185—1194.
8. Vijverberg H. P., Bercken J. van den. Neurotoxicological effects and the mode of action of pyrethroid insecticides // Crit. Rev. Toxicol. 1990. Vol. 21, № 2. P. 105—126.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ СТАБИЛИЗАЦИИ КРОВИ ЦИТРАТОМ НАТРИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ГЕМОДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ОТРАВЛЕНИЯМИ УКСУСНОЙ КИСЛОТОЙ, ОСЛОЖНЕННЫМИ РАЗВИТИЕМ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*А. В. Назаров, Н. В. Дружинин, И. М. Ермишин, Т. Х. Уразаев*

---

Уральская государственная медицинская академия,  
Свердловский областной центр по лечению острых отравлений  
(Екатеринбург)

---

Сегодня гемодиализ с успехом применяется при лечении острой и хронической почечной недостаточности. Для проведения гемодиализа требуется надежная стабилизация крови, проходящей через экстракорпоральный контур. В настоящее время общепринятым способом стабилизации крови в экстракорпоральном контуре при проведении гемодиализа является ее гепаринизация. По мнению целого ряда авторов, гепарин достаточно часто вызывает кровотечения в послеоперационном периоде [6, 9, 15]. С целью уменьшения системного влияния гепарина и риска геморрагических осложнений разработаны регионарные и дозированные способы гепаринизации крови в процессе проведения гемодиализа [11, 15]. Однако даже при очень корректном выполнении методов дозированной и регионарной гепаринизации, проведение гемодиализа абсолютно противопоказано у больных с опасностью кровотечения.

В последние годы возрос интерес к стабилизации крови цитратными растворами при экстракорпоральных методах детокси-

кации. Рядом авторов показана высокая эффективность стабилизации крови цитратом натрия при проведении гемодиализа [8, 10]. Приведенные в литературе данные показывают, что использование цитрата натрия для стабилизации крови при гемодиализе существенно уменьшает число геморрагических осложнений и расширяет показания к его использованию.

Целью работы явилась разработка и оценка эффективности и безопасности метода стабилизации крови отечественными цитратными растворами при операциях гемодиализа у больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием ОПН.

**Материал и методы исследования.** Для определения оптимальной дозировки 4 % раствора цитрата натрия, обеспечивающей надежную стабилизацию крови в экстракорпоральном контуре, был проведен эксперимент *in vitro*.

Было осуществлено 5 серий опытов с использованием различных соотношений 4 % раствора цитрата натрия и крови больных, страдающих уремией. В каждой серии использовали 14 проб донорской крови, которые смешивались с 4 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:10; 1:20; 1:30 и 1:40. Контролем служила кровь без добавления антикоагулянта, но с добавлением каолина. Кровь помещалась в кювету тромбозластографа и записывалась ТЭГ.

В клиническом разделе работы проведено 54 гемодиализа больным с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием острой почечной недостаточности. 30 гемодиализов выполнено со стабилизацией крови цитратом натрия и 24 гемодиализа — со стабилизацией крови гепарином. Гемодиализ проводился на аппарате искусственная почка «GAMBRO-10». Техника выполнения гемодиализа при использовании гепарина стандартная. Применялся следующий состав диализирующего раствора: Na — 140 ммоль/л, K — 3,0 ммоль/л, Ca<sup>2+</sup> — 1,7 ммоль/л, Mg<sup>2+</sup> — 0,9 ммоль/л, Cl<sup>-</sup> — 112,9 ммоль/л, CH<sub>3</sub>COO<sup>-</sup> — 36,0 ммоль/л.

При проведении гемодиализа со стабилизацией крови цитратом натрия вместе с первыми порциями крови непосредственно к началу артериальной магистрали (через тройник или резиновый клапан) начинали нагнетать 4 % раствор цитрата натрия.

Для оценки состояния свертывающей и фибринолитической систем крови использовались общепринятые методики [1]: подсчет тромбоцитов крови методом фазово-контрастной микроскопии, определение активированного частичного тромбопластинового

времени (АЧТВ), тромбинового времени (ТВ), протромбинового времени с расчетом ПТИ, концентрации фибриногена, а также Хагеман-зависимый фибринолиз с использованием реактивов «Технология-стандарт» (Россия). В качестве маркеров внутрисосудистого свертывания крови применяли этаноловый тест, протаминсульфатный тест в модификации В. Г. Лычева [2]. Кроме того, проводили тромбоэластографию (ТЭГ) в условиях низкоконтактной и высококонтактной активации каолином [3]. Контрольную группу составили 20 практически здоровых волонтеров. В процессе проведения гемодиализа со стабилизацией крови в экстракорпоральном контуре раствором цитрата натрия гемокоагуляцию оценивали методом тромбоэластографии цельной крови

**Результаты исследования и их обсуждение.** Данные исследования *in vitro* приведены в табл. 1.

Таблица 1

**Показатели тромбоэластограммы цельной крови при различных соотношениях кровь—цитрат *in vitro***

Показатель ТЭГ	Цельная кровь	Соотношение 4 % раствора цитрата натрия и крови			
		1:10	1:20	1:30	1:40
R, с	193 ± 4,1	>3600	>3600	380,0 ± 15,3	278,9 ± 8,2
R+K, с	270,0 ± 11,5	>3600	>3600	481,3 ± 43,3	335,6 ± 13,3
Концентрация цитратного аниона (расчетная), ммоль/л		11,2	5,6	3,7	2,8
Концентрация цитратного аниона (фактическая), ммоль/л	0,167 ± 0,03	12,4 ± 0,9	5,7 ± 0,6	3,8 ± 0,5	3,1 ± 0,32

После добавления к крови стабилизатора — 4 % цитрата натрия в необходимом соотношении, кроме ТЭГ, мы также проводили лабораторный контроль концентрации цитратного аниона в крови. Данные лабораторных исследований цитратного аниона в пробах крови достоверно не отличались от расчетных концентраций. Таким образом, в эксперименте было показано, что кровь надежно стабилизируется 4 % цитратом натрия при соотношении 1:10 и 1:20, но при этом концентрации цитратного аниона превышают

токсические. По имеющимся в литературе данным, при проведении гемодиализа необходимо поддерживать активированное время свертывания крови в диапазоне более 250 секунд [5]. Поэтому для дальнейших исследований мы выбрали соотношение цитратный раствор — кровь в диализном контуре 1:30. Скорость подачи 4 % раствора цитрата натрия в артериальную магистраль составила при этом 6,6 мл/мин или 400 мл/ч (при скорости объемного кровотока 200 мл/мин).

В течение гемодиализа со стабилизацией крови цитратом натрия проводилось исследование содержания цитратного аниона в общем кровотоке больного. До гемодиализа концентрация цитратного аниона в крови пациентов находилась на уровне физиологической нормы и составляла  $0,157 \pm 0,029$  ммоль/л. Через 15 минут гемодиализа уровень цитратного аниона в смешанной венозной крови повышался в 2,47 раза ( $p < 0,001$ ). К середине гемодиализа уровень цитратного аниона увеличивался до  $0,466 \pm 0,045$  ммоль/л и был достоверно выше уровня дооперационного периода, в среднем в 2,96 раза ( $p < 0,001$ ). К концу гемодиализа происходило дальнейшее увеличение концентрации цитратного аниона до  $0,655 \pm 0,027$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ). Таким образом, к концу гемодиализа уровень цитратного аниона в смешанной венозной крови повышался в 4,17 раза, но при этом оставался в 3,1—3,8 раза ниже минимальной токсической концентрации цитрата (2,0—2,5 ммоль/л). Через 1 час после гемодиализа уровень цитратного аниона в смешанной крови снижался, составлял  $0,348 \pm 0,035$  ммоль/л и был несколько выше исходного уровня ( $p < 0,001$ ).

Изменение концентрации цитратного аниона на входе и выходе из диализатора в процессе операции представлено в табл. 2.

Уровень цитратного аниона на входе в диализатор составлял  $4,0 \pm 0,34$  ммоль/л. Клиренс цитратного аниона составил соответственно в начале, середине и конце гемодиализа  $64,3 \pm 3,2$ ,  $76,6 \pm 5,6$  и  $68,8 \pm 6,1$  мл/мин. Значения клиренса практически на всех этапах оставались стабильными и достоверно не отличались от исходного этапа ( $p > 0,05$ ).

Все больные достаточно хорошо переносили процедуру гемодиализа. Сравнительная оценка эффективности процедуры проводилась по динамике снижения уровня основных уремических метаболитов — мочевины, креатинина, и средних молекул и калия. Данные исследования приведены в табл. 3. Как видно из данных,

Таблица 2

**Динамика концентрации цитратного аниона на входе и выходе из диализатора и клиренс цитрата натрия**

Этап гемодиализа	Концентрация цитратного аниона на входе и выходе из диализатора, ммоль/л		Клиренс, мл/мин
	вход	выход	
Начало	4,0 ± 0,34	2,72 ± 0,27**	64,3 ± 3,2
Середина	3,91 ± 0,31	2,46 ± 0,29**	76,6 ± 5,6
Конец	3,78 ± 0,33	2,49 ± 0,28**	68,8 ± 6,1

Примечание. \*\*  $p < 0,001$  — достоверность концентрации цитратного аниона на входе и выходе из диализатора.

Таблица 3

**Динамика мочевины, креатинина, средних молекул и калия в процессе проведения гемодиализа со стабилизацией крови гепарином и цитратом натрия (in vivo, диализатор «Idemsa-25»)**

Метаболиты	Стабилизация гепарином (n=24)			Стабилизация цитратом (n=30)		
	начало ГД	середина ГД	конец ГД	начало ГД	середина ГД	конец ГД
Мочевина, ммоль/л	34,9±1,8	25,4±1,7**	19,7±1,3***	30,0±1,6	20,4±1,1***	16,3±0,9***
Креатинин, ммоль/л	0,539±0,04	0,387±0,03**	0,346±0,03***	0,693±0,03	0,497±0,03*	0,433±0,02**
МСМ, усл. ед.	1,467±0,07	1,12±0,06***	1,046±0,06***	0,818±0,03	0,659±0,04**	0,597±0,035**
Калий, ммоль/л	5,37± 0,2	4,25± 0,1***	3,37± 0,08***	5,48± 0,3	4,32± 0,2***	3,43± 0,2***

Примечание. Здесь и в табл. 4: ГД — гемодиализ; достоверность к этапу начала ГД: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$ .

приведенных в табл. 3, независимо от способа стабилизации крови в экстракорпоральном контуре в процессе гемодиализа отмечалось прогрессивное снижение уровня мочевины, креатинина, средних молекул и калия. Скорость снижения маркеров уремии интоксикации в процентах к исходному была примерно одинаковой и их значения на этапах гемодиализа достоверно не отлича-

лись ( $p > 0,05$ ), независимо от способа стабилизации крови в обеих группах.

Одной из важнейших характеристик эффективности гемодиализа является скорость очищения крови от метаболита в минуту — клиренс. Клиренс основных уремических метаболитов приведен в табл. 4.

Таблица 4

**Клиренсы основных метаболитов при проведении гемодиализа со стабилизацией крови гепарином и цитратом натрия (in vivo, диализатор «Idemsa-25»), мл/мин**

Метаболиты	Этап гемодиализа					
	начало		середина		конец	
	гепарин	цитрат	гепарин	цитрат	гепарин	цитрат
Мочевина	125,4±5,10	135,2±3,7	133,3±6,85	139,5±4,90	129,7±8,7	130,4±5,1
Креатинин	117,3±5,96	112,9±3,4	128,7±5,50	109,4±3,21***	112,1±6,3	106,8±3,5
МСМ	71,2±5,3	69,7±3,4	68,1±5,80	60,31±3,20	59,5±6,6	57,1±3,5

Средние значения клиренса на всех этапах гемодиализа при стабилизации крови гепарином составили для мочевины  $129,5 \pm 6,2$  мл/мин, для креатинина —  $119,6 \pm 4,6$  мл/мин и средних молекул —  $66,2 \pm 3,1$  мл/мин. При стабилизации крови цитратом натрия клиренс для мочевины, креатинина и средних молекул составил соответственно  $135,0 \pm 4,4$  мл/мин,  $109,7 \pm 7,8$  мл/мин и  $62,37 \pm 4,2$  мл/мин. Не зависимо от способа стабилизации крови достоверных различий в средних значениях клиренса не оказалось ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, предлагаемый способ стабилизации крови в экстракорпоральном контуре обеспечивает хорошее выведение основных метаболитов уремической интоксикации. Темп выведения и клиренс метаболитов при стабилизации крови гепарином и цитратом натрия достоверно не отличается друг от друга.

Данные коагулограммы у больных с отравлением уксусной кислотой до проведения первого гемодиализа приведены в табл. 5. У больных с ОПН тромбоциты, значения АЧТВ, ТВ были увеличены на 25,5 % и 50,1 % соответственно по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ), протромбиновый индекс снижен на 11,4 % ( $p < 0,01$ ). Вре-

**Характер изменений гемостаза у больных с отравлением уксусной кислотой, осложненным развитием острой почечной недостаточности**

Показатель	Группа больных		%	p
	контроль	больные с ОПН		
АЧТВ, с	28,2 ± 0,47	35,4 ± 3,38	125,5	<0,05
Тромбоциты, ×10 <sup>9</sup> /л	229,0 ± 10,13	110,6 ± 9,75	48,3	<0,001
Фибриноген, г/л	2,5 ± 0,13	3,8 ± 0,33	151,6	<0,001
ПТИ, %	91,6 ± 1,06	81,1 ± 3,17	88,6	<0,01
Тромбиновое время, с	28,6 ± 0,80	42,9 ± 4,76	150,1	<0,01
ХЗФ, мин	12,5 ± 0,66	62,9 ± 18,98	505,2	<0,001
ТЭГ с каолином R, с	133,4 ± 2,77	159,7 ± 8,89	119,7	<0,05

мья ХЗФ увеличено более чем в 5 раз ( $p < 0,001$ ) на фоне достоверного повышения концентрации фибриногена.

Количество тромбоцитов крови было снижено в среднем на 57,1 % и составляло  $110,6 \pm 9,7 \times 10^9$  /л, что было достоверно ниже значений контрольной группы ( $p < 0,001$ ). Уровень фибриногена на этом этапе был повышен и в среднем составлял  $3,8 \pm 0,33$  г/л; в 40,0 % случаев концентрация фибриногена превышала 4,0 г/л, что свидетельствовало о тяжелых воспалительных процессах. У 8 % больных отмечались положительные паракоагуляционные тесты. При записи тромбоэластограммы крови, активированной каолином, отмечалось достоверное увеличение времени R в среднем на 19,5 % ( $p < 0,05$ ). Подобный характер изменений в системе гемостаза свидетельствует о развитии синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, с последующим развитием выраженной гипокоагуляции в результате истощения свертывающего потенциала. Безусловно, риск кровотечения при стабилизации крови гепарином у больных этой группы был достаточно велик.

На этапах гемодиализа, в процессе стабилизации крови цитратом натрия, оценка свертывающего потенциала крови проводилась методом тромбоэластографии цельной крови. Результаты исследований в клинике показали, что при подаче 4 % цитрата натрия в соотношении 1:30 на входе в диализатор создаются концентрации

цитратного аниона, близкие к расчетным ( $4,0 \pm 0,34$  ммоль/л). Связывание ионизированного кальция приводит к удлинению активированного времени свертывания крови в экстракорпоральном контуре до 300 секунд, обеспечивая стабильные условия для несвертываемости в диализных магистралах. В сосудистом русле пациента складывалась несколько иная ситуация. В табл. 6 представлены данные тромбозаэстограммы цельной крови, взятой из периферической вены на этапах проведения гемодиализа.

Таблица 6

**Изменение показателей ТЭГ цельной крови на этапах гемодиализа при стабилизации крови цитратом натрия**

Показатель	Исходное	Середина ГД	Конец ГД	Через час после ГД
R, с	$647,0 \pm 31,50$	$655 \pm 29,8$	$622,1 \pm 26,5$	$635,8 \pm 28,2$
K, с	$279,0 \pm 21,70$	$334,0 \pm 198$	$302,3 \pm 22,1$	$297 \pm 16,0$
Ma, мм	$50,4 \pm 3,40$	$51 \pm 2,9$	$56,0 \pm 2,4$	$52,9 \pm 1,8$
Tc	$958,5 \pm 165,6$	$1029,8 \pm 124,1$	$1177,8 \pm 105$	$1192 \pm 97,0$

Примечание. Изменения показателей ТЭГ на этапах ГД в сравнении с исходными недостоверны.

Как видно из табл. 6, стабилизация крови цитратом натрия не оказывает существенного влияния на показатели ТЭГ цельной крови. Во всех случаях мы не получили развития кровотечений в послеоперационном периоде.

**Выводы**

1. Стабилизация крови 4 % раствором цитрата натрия в соотношении 1:30 обеспечивает надежную стабилизацию крови в экстракорпоральном контуре.

2. Стабилизация крови цитратом натрия существенно не меняет клиренсовых характеристик диализатора по мочеvine, креатинину, средним молекулам, калию.

3. Гемодиализ со стабилизацией крови цитратом натрия не вызывает существенных изменений в системе гемостаза больных и может быть рекомендован в случаях проведения гемодиализа у пациентов с высоким риском кровотечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С., Момот А. П. Основы диагностики нарушений гемостаза. М., 1999. 217 с.
2. Лычев В. Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. 2-е изд., перераб. и доп. Н. Новгород, 1998. 191 с.
3. Суханов В. А., Злоказов В. Б. Метод оценки адекватной гепаринизации при проведении гемодиализа // Урология и нефрология. 1982. № 3. С. 42—44.
4. Birnson J., Brosstad F. Platelet and fibrinogen deposition in the artificial kidney: The influence of hematocrit, fibrin monomer and platelet inhibitors // Scan. J. Uro. Neph. 1978. № 12. P. 259—264.
5. Dubrow A., Flamenbaum W., Mittman N. et al. Safety and efficacy of eprostenol versus heparin in hemodialysis // Tr. ASAIO. 1984. Vol. 30. P. 52—55.
6. Hampers C. L., Blaufox M. D., Merrill J. P. Anticoagulation Rebound After Hemodialysis // N. Engl. J. Med. 1966. Vol. 275, № 13.
7. Harter H. Klinische Blutgerinnungstudien unter Tromboelastographie. Physiologische und methodische Grundlagen der Tromboelastographie // Dtsch. arch. Klin. Med. 1952. Bd. 199, № 3. S. 234—292.
8. Hosken A. G., Hurst P. L. Citrate Regional Anticoagulation in Haemodialysis // Nephron-1987. Vol. 46, № 1.
9. Klein M. D., Drongowski R. A., Linhardt R. J. et al. Heparinase: In vivo activity and immunogenicity in rabbits // J. Lab. Clin. Med. 1983. Vol. 102. P. 828—837.
10. Lohr J. W., Shuher Sh., Diederich D. Safety of Regional Citrate Haemodialysis in Acute Renal Failure // Amer. J. of Kidney Dis. 1989. Vol. 13, № 2.
11. Maher J. V., Lapierre L., Schreiner G. E. Regional heparinisation for hemodialysis // New Engl. J. Med. 1963. Vol. 268, № 9.
12. Morita Y., Jonson R. W., Dorn R. E. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate // The Amer. J. of Sci. 1961. Vol. 242, № 1. P. 132—145.
13. Quick A. J. Одноступенчатый метод определения факторов протромбинового комплекса // Исследование факторов свертывания крови. Л., 1971. С. 42—43.
14. Schwarzbeck A., Warner L., Squarr H-U., Strauch M. Clotting in dialyzers due to low pH of dialysis fluid // Clin. Nephrol. 1997. № 7. P. 125—127.
15. Swartz R. D. Hemorrhage during high risk hemodialysis using controlled heparinization // Nephron. 1981. № 28. P. 65—69.