

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, Ca²⁺ — 1,7 ммоль/л, Mg²⁺ — 0,9 ммоль/л, Cl⁻ — 112,9 ммоль/л, CH₃COO⁻ — 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-

Таблица 5

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 ⁹ /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 der 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.