

Европейские рекомендации по оптимальной практике гемодиализа (часть 1)

**Составлены
Экспертной группой по гемодиализу:**

Мишель Кесслер, главный эксперт (Нанси, Франция)

Бернар Кано (Монпелье, Франция)

Лучано А. Педрини (Сандрио, Италия)

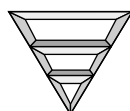
Джеймс Таттерсол (Бэзилдон, Великобритания)

Питер Мартин тер Вее (Амстердам, Нидерланды)

Раймонд Ванхольдер (Гент, Бельгия)

Кристофер Ваннер (Вюрсбург, Германия)

Поддержано неограниченным образовательным грантом



Fresenius Medical Care

Перевод с английского: Строков А.Г.
Редакторы перевода: Островская И.В., Бикбов Б.Т.

Спонсор издания: ЗАО «Фрезениус СП»

Разрешение на публикацию русского перевода любезно предоставлено
Российскому Диализному обществу Oxford University Press и Экспертной группой

Nephrology Dialysis Transplantation, Volume 17 (2002), Supplement 7

© 2002 European Renal Association – European Dialysis Transplant Association

Все права защищены. Ни одна часть этой публикации не может быть воспроизведена, переведена или сохранена в любой форме и любыми средствами, электронными, механическими, фотокопированием или другими, без предварительного письменного разрешения Европейской Почечной Ассоциации – Европейской Ассоциации Диализа и Трансплантации

© 2005 Русский перевод. Oxford University Press / «Fresenius Medical Care»

Содержание

От переводчика

А. Строков	5
------------------	---

Предисловие

А.М. Дэвисон	6
--------------------	---

Введение

М. Кесслер	6
------------------	---

Разработка рекомендаций

.....	7
-------	---

Сокращения

.....	8
-------	---

Раздел I. Количественная оценка функции почек; когда обращаться к нефрологу и когда начинать диализ

I.1. Количественная оценка функции почек	10
I.2. Когда обращаться в нефрологическую клинику	12
I.3. Когда начинать диализ	13
I.4. Измерение остаточной функции почек при ГД	14
Приложение I	17
Приложение II	17

Раздел II. Адекватность гемодиализа

II.1. Количественная оценка дозы диализа: малые молекулы	20
II.2. Количественное определение дозы диализа: средние молекулы (ММ)	24
II.3. Доза гемодиализа и остаточная функция почек (Kr)	27
II.4. Мониторинг лечения	27
II.5. Программа диализа	28

Раздел III. Биосовместимость

III.1. Биохимические реакции как следствие активации системы комплемента и лейкоцитов	35
III.2. Заболеваемость и смертность как следствие активации системы комплемента и лейкоцитов	37
III.3. Высвобождение веществ и частиц	40
III.4. Реакции на мембраны и другие материалы диализаторов	40
III.5. Напряжение сдвига / гемолиз	41

Раздел IV. Чистота диализных растворов

IV.1. Системы очистки воды	48
IV.2. Техническое устройство систем водоочистки	49
IV.3. Контроль и обслуживание систем водоочистки	49
IV.4. Устройство, поддерживающее пропорции растворов	51
IV.5. Электролитные концентраты	53
IV.6. Чистота диализных растворов: ее значение для гемосовместимости системы диализа	53
Приложение: методы очистки воды	57
Приложение: обеспечение гарантии качества	63

Раздел V. Хронический интермиттирующий гемодиализ и предупреждение тромбообразования в экстракорпоральной системе

V.1. Гемодиализ и профилактика тромбообразования	65
V.2. Предупреждение тромбообразования у пациентов с обычным риском кровотечения	66
V.3. Предупреждение тромбообразования у пациентов с повышенной опасностью кровотечения	68
V.4. Индуцированная гепарином тромбоцитопения	69
V.5. Побочные эффекты введения гепарина	69

Раздел VI. Инфекция, ассоциированная с гемодиализом

VI.1. Профилактика инфекций: коррекция повреждения защитных сил организма	74
VI.2. Профилактика инфекций: использование посеков для выявления <i>Staphylococcus aureus</i>	75
VI.3. Профилактика инфекций, связанных с сосудистым доступом	76
VI.4. Лечение инфекций сосудистого доступа	77
VI.5. Профилактика и лечение туберкулеза у пациентов на ПГД	78
VI.6. Профилактика и лечение гепатитов В и С и ВИЧ-инфекции у гемодиализных пациентов	79
VI.7. Рекомендации по вакцинации у пациентов на ПГД (кроме вакцинации против HBV)	83

Раздел VII. Сосудистая патология и факторы риска

VII.1. Оценка факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний	89
VII.2. Нарушения липидного обмена	89
VII.3. Гиперфосфатемия и производство кальций × фосфор	96
VII.4. Факторы риска, выявляющиеся при уремии	97
VII.5. Состояние микровоспаления	101

Авторы (биографические данные)	111
---	-----

Телефон редакции: (095) 196-10-11
Почтовый адрес: 123182, г. Москва, ул. Пехотная,
д. 3, корпус 3, этаж 1, редакция журнала
E-mail: nephro-dial@yandex.ru

Оригинал-макет ООО «Издательство «Триада»
(г. Тверь, т/ф 8 (0822) 42-90-22, 35-41-30,
e-mail: triada@stels.tver.ru
<http://www.triada.tver.ru>)

Тираж 1700 экз.

Подписано в печать 24.01.05
Отпечатано в ГУРПП
Зак. №
г. Ржев, ул. Урицкого, 91

От переводчика

Уважаемые коллеги!

В настоящем приложении к журналу «Нефрология и диализ» Российское Диализное Общество представляет перевод одной из самых заметных публикаций за последние годы – Европейских Рекомендаций по оптимальной практике гемодиализа, вышедших в 2002 году в журнале ERA-EDTA *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Данные рекомендации посвящены основным практическим проблемам гемодиализа, поэтому на-

деемся, что русский их перевод будет полезен для отечественных специалистов и коллег из ближнего зарубежья.

Выражаем благодарность компании «Санофи», явившейся инициатором перевода Рекомендаций на русский язык, и компании «Фрезениус», благодаря финансовой поддержке которой Рекомендации разрабатывались, публиковались, а теперь выходят и на русском языке.

А. Строчков

Предисловие

Этот дополнительный выпуск журнала «*Nephrology Dialysis Transplantation*» содержит третью серию «European Best Practice Guidelines» (Европейских рекомендаций по оптимальной медицинской практике), опубликованных European Renal Association (Европейской почечной ассоциацией). Профессор Мишель Кесслер и ее команда заслуживают самой искренней благодарности за ту тщательность, с которой они провели анализ множества публикаций, касающихся диализа, для разработки рекомендаций по оптимальной его практике.

Темы, включенные в издание, на сегодняшний день представляются чрезвычайно интересными. Данные рекомендации не должны рассматриваться как что-то окончательно установленное и зафиксированное, они, скорее, представляют современную общепринятую точку зрения, которая может совершенствоваться и развиваться в свете последующих публикаций и накапливаемого опыта. Несмотря на большое число источников, неожиданно большим оказалось число публикаций, оцененных уровнем доказательности С. Это должно стимулировать проведение проспективных конт-

ролируемых исследований с двойным слепым контролем. Такое направление делает рекомендации более полезными для практикующих нефрологов и позволит повысить качество лечения. Данные же рекомендации станут основой, на которой будет построен дальнейший качественный рост.

Я надеюсь, что рекомендации не только окажут помощь клиницистам в решении их проблем, но и явятся важным стандартом, позволяющим адекватно распределять усилия при разработке оптимальных протоколов лечения терминальной стадии почечной недостаточности.

Я с интересом жду публикации дальнейших рекомендаций, касающихся диализа. Кроме того, выражая признательность профессору Кесслер и ее коллегам за их тяжелую работу, совет выражает благодарность фирме «Fresenius Medical Care» за ее щедрый неограниченный образовательный грант, сделавший эту публикацию возможной.

*Алекс М. Дэвисон,
Президент ERA-EDTA*

Введение

Вслед за США и Канадой Европа приобщилась к процессу разработки Рекомендаций по оптимальной практике лечения хронической почечной недостаточности под руководством ERA-EDTA.

Первые рекомендации, касающиеся лечения анемии, были опубликованы в нашем журнале в 1999 г. (14: Suppl. 5). В 2000 году была опубликована вторая группа рекомендаций, касающихся пересадки почки (15: Suppl. 7). Рекомендации EBPГ по гемодиализу, представленные ниже, разрабатывались Европейской рабочей группой экспертов (список соавторов – стр. 111).

Было решено начать с публикации разделов, посвященных следующим темам: начало диализа, адекватность диализа, биосовместимость, качество диализных жидкостей, профилактика тромбообразования, инфекций и сердечно-сосудистых заболеваний. Разделы, посвященные внутридиализной и между-

лизной гемодинамике, а также костной патологии, связанной с диализом, питанию, проблеме сосудистого доступа, планируются к опубликованию в дальнейшем.

Аналогичные рекомендации по некоторым из вышеназванных тем были разработаны в США (NKF-DOQI). Однако поскольку эти рекомендации разрабатывались на основе опыта и практики диализа в США, они не могут рассматриваться как обязательные для применения в европейских странах.

Данные рекомендации разрабатывались специально для Европейского нефрологического сообщества. Мы искренне надеемся, что они будут полезны для повышения качества диализной терапии.

*Мишель Кесслер,
от имени рабочей группы EBPГ*

Разработка Рекомендаций

Поскольку рекомендации основываются на обзорах литературы, первым шагом для каждого автора было как можно более полное и объективное накопление литературных данных. Для того чтобы избежать возможного влияния личных пристрастий автора в процессе подбора литературы, всеми авторами использовалась программа подбора литературы из Интернета, представленная в Reference Manager 9. После того как литература была подобрана, автор имел право добавить источники из собственной базы данных. Обработка литературы начиналась с обязательного подбора ключевых слов, относящихся к стратегии гемодиализа: гемодиализ, или гемофильтрация, или гемодиализация, или диализ, или биофильтрация, с учетом вариантов написания терминов. Вторая группа ключевых слов относилась к конкретной теме. В случае биосовместимости, например, ключевыми словами были: био(не)совместимость, или био(не)совместимый, или гемо(не)совместимость, или гемо(не)совместимый, или амилоидоз, или амилоид. В результате получали две базы данных, обычно содержащие несколько сот источников, которые комбинировались друг с другом по типу совмещения с термином «и» в качестве объединяющего слова.

Рабочая группа решила не рассматривать материалы относительно репроцессинга диализаторов и экономические вопросы. Первая стадия отбора источников заключалась в исключении «неподходящих» работ, например статей о ПД, об острой почечной недостаточности, плазмаферезе, искусственном кровообращении, постоянных методах лечения, методах поддержки функции печени. Кроме того, исключались работы, рассматриваемые в других разделах рекомендаций, например, к разделу о биосовместимости не подбирались статьи о коагуляции, качестве диализных жидкостей, сосудистом доступе. Затем исключались работы, которые нельзя было отнести ни к биохимическим, ни к клиническим, наблюдения из практики, не содержащие оригинальных находок, статьи, не имеющие резюме на английском языке. По окончании отбора авторы разделили статьи в зависимости от весомости доказательной базы, а именно: (А) – рандомизированные контролируемые исследования или мета-анализ нескольких таких исследований; (В) – контролируемые исследования без рандомизации, сравнительные исследования, корреляционные исследования, экспериментальные исследования, исследования отдельных случаев; (С) – сообщения экспертов, мнения, основанные на клиническом опыте уважаемых авторов. Уровень доказательности С присваивался также, если утверждение было вероятным, но исследований или ссылок не приводилось. Все источники с присвоенным уровнем доказательности вводились в базу данных Excel для оценки другими экспертами. Для этого было сформировано три группы по два-три эксперта. Все члены группы рассматривали подборку остальных и решали, подхо-

дят ли содержащиеся в ней источники для включения в рекомендации и какой уровень доказательности им можно присвоить. Окончательное решение базировалось на голосовании, например, если двое из троих членов группы считали статью неподходящей, она не включалась в рекомендации; если двое считали, что уровень доказательности – В, а третий – А, даже если последний был автором рекомендации, статье присваивался уровень В. Если группа состояла из двух членов, окончательное решение принималось автором рекомендаций. Возможной была и ситуация, когда члены группы, не являющиеся авторами рекомендации, предлагали автору статьи и/или темы. Таким образом определяли, какие источники в конечном счете войдут в рекомендации с учетом того, что все отобранные статьи должны были быть процитированными хотя бы однократно. После этого ответственные эксперты классифицировали все отобранные статьи в соответствии с их темой и проводили критический анализ содержания, качества исследования и использованных методик. Содержание статей было суммировано в ряд утверждений, классифицированных по соответствующим темам, и расценено как «становой хребет» рекомендаций. Они должны были быть, во-первых, краткими, насколько возможно, во-вторых, специфичными, насколько возможно, и, в-третьих, ограниченными в количестве. В связи с таким условием приходилось ограничиваться не более чем одной рекомендацией для освещения одной специфической конкретной проблемы.

Для каждой рекомендации указан уровень ее доказательности, рассматриваемый как суммарный уровень доказательности большинства статей, лежащих в основе данной рекомендации. В списках литературы также указан уровень доказательности каждой из статей. Основополагающие тексты вместе с последующими рекомендациями были приняты в первую очередь рабочей группой. Комментарии давались сначала в письменной форме, затем – на общем собрании с участием всех членов группы или при помощи телеконференции. Такому критическому анализу все тексты подвергались минимум три раза. Тексты, которые были закончены до 01.02.01, перерабатывались в соответствии с литературными данными на этот момент. После 01.02.01 новые источники рассматривались в тех случаях, когда они содержали существенную информацию. Дальнейшее обновление рекомендаций не проводилось. Тексты были закончены с задержкой в 5 месяцев (в конце июня). Окончательные тексты были дополнены ремарками, сделанными Национальными Обществами Нефрологов, при этом каждое общество должно было сделать один обзор текста. Тексты также были рассмотрены Президентом ERA-EDTA, профессором Алексом Дэвисоном. Процесс рассмотрения текстов продолжался 2 месяца, после этого они были приняты к публикации в журнале «**Nephrology Dialysis Transplantation**».

Сокращения

AAMI	Ассоциация по совершенствованию медицинского инструментария (Association for the Advancement of Medical Instrumentation)	dBW	Потеря в весе во время диализа
ABS	Акрилонитрил-бутадиен-стирен	Da	Дальтон
AC	Активированный уголь	DDAH	Диметил-аргинин-диметил-амино-гидралаза
ACE	Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ)	DEHA	Ди-2-этилгексил-адипат
ACE-I	Ингибитор АПФ	DFO	Дефероксамин
ACIP	Комитет по практической иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practice)	DIP	Протеин-ингибитор дегрануляции
ACVD	Поражение коронарных артерий	DI	Ионообменная деионизация
ADMA	Асимметричный диметиларгинин	DOQI	Инициативная группа по улучшению результатов диализа (Dialysis Outcomes quality initiative) (см. K/DOQI)
Ag	Антиген, АГ	DQ	Прямая количественная оценка диализа
AGE	Конечные продукты ускоренного гликолиза	EBCT	Электронная компьютерная томография
AIDS	Синдром приобретенного иммунодефицита, СПИД	EDTA	Европейская Ассоциация диализа и трансплантации
anti-HBc	Ядерный антиген к вирусу гепатита В	EKR	Эквивалентный почечный клиренс мочевины
anti-HBe	Оболочечный антиген к вирусу гепатита В	eKt/V	Эквивалентный Kt/V
anti-HBs	Поверхностный антиген к вирусу гепатита В	ELISA	Иммуноферментный метод исследования
AOOP	Продукты избыточного окисления белков	ESRD	Конечная стадия почечных заболеваний
APD	Автоматизированный перитонеальный диализ (АПД)	EtO	Окись этилена
apo(a)	Аполипопротеид(a)	EU/ml	Единиц эндотоксина в мл
APTT	Активированное частичное тромбопластиновое время, АЧТВ	Fe	Железо
АГРП	Третья Панель лечения взрослых	f-MLP	Формил-метионил-лейцил-фенилаланин
AZT	Азатиоприн	G	Скорость образования мочевины
BIP	Безафибратовая профилактика инфаркта	GFR	Скорость клубочковой фильтрации
BMI	Индекс массы тела, ИМТ	GIP	Протеин-ингибитор гранулоцитов
BUN	Азот мочевины крови	HBIG	Человеческий иммуноглобулин против гепатита В
BW	Масса тела	HD	Гемодиализ
Ca	Кальций	HDF	Гемодиафильтрация
CAMP	Циклический аденозинмонофосфат, цАМФ	HDL	Липопротеиды высокой плотности, ЛПВП
CANUSA	Канадско-американское исследование по перитонеальному диализу	HEMO	Название исследования по гемодиализу
CAPD	Постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, ПАПД	HF	Гемофильтрация
CCPD	Постоянный циклерный перитонеальный диализ, ПЦПД	HIT	Индукцированная гепарином тромбоцитопения
CDC	Центр контроля заболеваний (Center of Disease Control)	HMG	3-гидрокси-3-метилглутарил
CDI	Постоянный деионизатор	HMG-CoA	3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза
CEPT	Белок-переносчик эфира холестерина	HMW	Высокая молекулярная масса
CFU/ml	Колоний-формирующих единиц на мл, КОЕ/мл	HOPE	Оценка профилактических мер заболеваний сердца (Heart outcomes prevention evaluation) – название исследования
CIP	Протеин, ингибирующий хемотаксис	HPLC	Высокоэффективная жидкостная хроматография
CMPF	3-карбокسي-4-метил-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота	ID	Ионный диализанс
C ₀	Концентрация мочевины в начале диализа	IDL	Липопротеиды промежуточной плотности, ЛППП
CRP	C-реактивный белок	IFN	Интерферон
Ct	Концентрация мочевины в конце диализа	IGF-1	Инсулиноподобный фактор роста-1
		IgG	Иммуноглобулин G
		IMT	Толщина интимы и меди, ТИМ
		INH	Изониазид
		INOS	Индукцируемая синтетаза окиси азота
		ISO	Международная организация стандартов
		IU	Международные единицы, МЕ

K	Клиренс диализатора по мочеvine	PDUR	Последиализный «синдром отдачи» мочевины
Kc/Kd	Межкамерный клиренс	PEX	Полиэтиленовые магистрали
Kd	Клиренс диализатора	PHA	Фитогемагглютинин
kDa	Килодальтон	PMA	Форболово-миристиновая кислота
Kd/Vp	Kd на перфузируемый объем	PMMA	Полиметилметакрилат
KoA	Коэффициент масс-переноса	PNA	Белковый эквивалент продукции азота (ранее PCR)
K/DOQI	Инициативная группа по улучшению результатов лечения заболеваний почек (Kidney disease outcomes quality initiative)	PPD	Очищенный туберкулин белкового происхождения
Kr	Почечный клиренс мочевины	preHD	Преддиализный
Kt/V	Фракционный клиренс мочевины	PTFE	Политетрафторэтилен
LAL	Лимулюс-амеболизат	PTH	Паратиреоидный гормон
LCAT	Лецитин: холестерин ацилтрансфераза	PVC	Поливинилхлорид
LDL	Липопротеиды низкой плотности	PVDF	Поливинилиден-фторид
LMWH	Низкомолекулярный гепарин, НМГ	QALE	Ожидаемая продолжительность жизни с учетом ее качества
LMWP	Низкомолекулярные пептиды	R2A	Reasoners 2A (питательная среда)
Lp(a)	Липопротеид(а)	RBP	Ретинол-связывающий белок
MDQ	Модифицированная прямая количественная оценка диализа	RO	Обратный осмос
MDRD	Группа исследования модификации диеты при почечной патологии	SA	Площадь поверхности
MF	Микрофильтрация	<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Mg	Магний	sdLDL	LDL-плотные
MIA	Недостаточность питания, воспаление, атеросклероз	SDMA	Стереизомер симметричного диметиларгинина
MM	Средние молекулы	spKt/V	Однокамерный Kt/V
Mn	Марганец	spUKM	Однокамерная кинетическая модель по мочеvine
MRSA	Резистентный к метициллину <i>S. aureus</i>	SRI	Индекс выведения
MTHFR	Метилентетрагидрофолат-редуктаза	t	Время
NANBH	НиА-ниВ-гепатит	TAC	Средняя во времени концентрация
NCEP	Национальная программа изучения холестерина	TAT	Тромбин-антитромбин
NF	Нанофильтрация	TB	Туберкулез
NHANES III	Национальное исследование здоровья и питания (National Health and Nutritional Evaluation Survey)	TCC	Конечный комплекс комплемента
NIH	Национальный Институт здоровья США	TGEA	Триптон-глюкозо-экстрактагар
NKF	Национальный «почечный» фонд (National Kidney Foundation)	tHcy	Общий гомоцистеин
NO	Оксид азота	UF	Ультрафильтрация
nPCR	PCR, нормализованный по массе тела	UKM	Кинетическое моделирование мочевины
Pa	Паскаль	UPD	Сверхчистый диализат
PCR	Скорость катаболизма белка (см. PNA)	URR	Скорость удаления мочевины
PD	Перитонеальный диализ	USRDS	Система баз данных по почечной патологии США (US Renal Data System)
		V	Общий объем воды в организме
		VLDL	Липопротеиды очень низкой плотности

РАЗДЕЛ I. Количественная оценка функции почек; когда обращаться к нефрологу и когда начинать диализ

Введение

Позднее обращение к нефрологу является проблемой во многих странах [1–4]. Позднее обращение ведет к увеличению заболеваемости и смертности от ХПН, не говоря об увеличении стоимости лечения. Своевременное обращение в нефрологическую службу позволяет пациенту вовремя воспользоваться знаниями специалиста с целью:

- Остановить или замедлить прогрессирование почечной недостаточности и предупредить или отложить начало диализа.
- Предупредить или уменьшить выраженность осложнений почечной недостаточности.
- Решить вопрос о показаниях, времени, месте и виде диализного лечения.

Для обеспечения своевременного обращения в данных рекомендациях предлагаются:

- Стандартизация методов измерения и выражения почечной функции.
- Основанные на доказательствах критерии своевременного обращения в нефрологическую службу и начала диализной терапии.
- Описание преимуществ своевременного обращения. Измерение остаточной функции почек хорошо разработано применительно к ПАПД, но до сих пор нет рекомендаций по таким методам для пациентов ГД. В связи с этим в данные рекомендации также включены стандарты методик определения остаточной функции почек для пациентов ГД.

I.1. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Рекомендация I.1.1

А. Функция почек не должна оцениваться только по измерениям мочевины и креатинина крови. Уравнение Cockcroft и Gault'a или графики обратных значений креатинина не должны использоваться при скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин или для определения необходимости диализа.

(Уровень доказанности: А)

Рекомендация I.1.2

А. Для снижения числа ошибок при общении с врачами общего профиля и обеспечения своевременного обращения к нефрологу пациентов с почечной недостаточностью:

Функция почек должна выражаться в виде эквивалента СКФ (мл/мин/1,73 м²).

(Уровень доказанности: С)

Следует избегать диализных терминов, таких, как Kt/V и недельный клиренс креатинина.

(Уровень доказанности: С)

Рекомендация I.1.3

А. СКФ должен оцениваться только при помощи методов, подходящих для больных с выраженной почечной недостаточностью. Предпочтительным признается определение СКФ по клиренсам мочевины и креатинина. Последний лучше определять из суточной мочи и нормализовать к поверхности тела, равной 1,73 м².

(Уровень доказанности: С)

В. Другие примеры приемлемых методик определения СКФ:

- Уравнение MDRD.
- Методики с индикатором (например, йоксенолом, иоталаматом, EDTA, инулином).
- Клиренс креатинина после перорального приема циметидина.

Рекомендация I.1.4

А. Для помощи в стандартизации оценки почечной функции при выраженной почечной недостаточности предпочтительным методом определения СКФ являются ИЛИ

уравнение MDRD

(Уровень доказанности: В) (Приложение I)

ИЛИ

Средний клиренс мочевины и креатинина, вычисленный по суточной моче и нормализованный к поверхности тела 1,73 м²; для определения поверхности тела предпочтительно использовать метод Gehan и George.

(Уровень доказанности: В) (Приложение I)

Рекомендация I.1.5

А. Для точного выявления момента обращения к нефрологу необходимо просить лабораторные службы вычислять СКФ с использованием уравнения MDRD при уровне креатинина, превышающем норму, и при недостатке данных для прямого определения СКФ.

(Уровень доказанности: С)

В. Если запрошено определение клиренса креатинина из суточной мочи, лаборатория должна также сообщать СКФ, вычисленный по среднему клиренсу мочевины и креатинина. В ответных данных должно быть указано, что показатель не нормализован к площади поверхности тела и приведены нормы в зависимости от размеров пациентов.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендациям I.1.1–I.1.5

Уровень сывороточного креатинина у пациентов с выраженной почечной недостаточностью не может служить индикатором почечной функции и прогрессирования почечной недостаточности [5–16]. Это связано с вариабельностью мышечной массы, определяющейся возрастом, полом, расой, питанием, физической активностью и основным заболеванием. Скорость образования креатинина падает при прогрессировании почечной патологии, и уровень сывороточного креатинина может не отражать почечной функции.

Показано, что при прочих равных условиях концентрации мочевины и креатинина сыворотки коррелируют с показателем смертности: чем ниже их концентрация, тем выше смертность [18–21]. Это объясняется тем, что у пациентов с почечной недостаточностью низкий уровень сывороточного креатинина является, скорее, маркером низкой физической активности и недостаточного питания, чем адекватности почечной функции. С другой стороны, низкий почечный клиренс при начале диализного лечения четко соотносится с высокой смертностью на диализе вне зависимости от питания [22, 23].

Показатель СКФ, нормализованный к поверхности тела и выраженный в мл/мин/1,73 м², является стандартом оценки функции почек [24].

Различные многочисленные методики количественной оценки почечной функции применимы в качестве альтернативы «золотого стандарта» – измерения СКФ. Наиболее точное и прямое определение СКФ требует забор проб крови в определенные временные промежутки после введения индикатора. Это часто бывает неприемлемо в рутинной работе нефрологической клиники и нереалистично в общей медицинской практике. Более практично вычисление СКФ по пробам крови и мочи, собранной за определенный промежуток времени. Так как креатинин секретируется в мочу почечными канальцами, клиренс креатинина при выраженной почечной недостаточности превосходит СКФ, и разница может достигать 70% [5, 25]. К счастью, почечные канальцы реабсорбируют мочевину, поэтому средний показатель клиренса мочевины и креатинина близок к истинному СКФ (обычно ниже на ~10%) [5, 26, 27]. При ПАПД стандартным методом определения остаточной функции почек является сбор суточной мочи, определение среднего клиренса мочевины и креатинина и нормализация показателя к 1,73 м² поверхности тела. Этот метод наиболее полно изучен при выраженной почечной недостаточности, как до начала диализа, так и на фоне лечения ПАПД [22].

В качестве альтернативы можно использовать блокирование канальцевой секреции креатинина циметидином и определение СКФ по клиренсу креатинина [5, 25].

Точность определения СКФ по мочеvine зависит от четкости сбора мочи пациентом за определенный промежуток времени. Основные ошибки при этом следующие: начало сбора мочи с неопорожненным мочевым пузырем, «потеря» отдельных порций мочи в период сбора, неточная отработка временного интервала. Теоретически эти ошибки можно свести к минимуму, четко и подробно инструктируя пациента и проводя повторные исследования.

Вычисление СКФ по мочеvine требует нормализации к поверхности тела. Метод Gehan и George [28] для вычисления поверхности тела предпочтителен, поскольку его правильность была подтверждена на 400 субъектах [29]. Известно, что чаще используется уравнение Dubois и Dubois (в том числе и в исследовании MDRD), хотя оно базируется лишь на 9 наблюдениях.

Для того чтобы избежать подобных практических трудностей, многие нефрологи вычисляют СКФ по методу Cockcroft и Gault по уровню сывороточного креатинина. Возраст, пол и масса тела используются для корректировки разницы в мышечной массе и соответственно скорости образования креатинина. Результаты этого метода хорошо соотносятся с СКФ при средней выраженности почечной недостаточности (СКФ ~50 мл/мин), но при СКФ 10 мл/мин и менее могут давать ошибку до 100%. Это связано, прежде всего, с тем, что при прогрессировании почечной недостаточности снижается физическая активность, питание становится недостаточным и скорость образования креатинина падает. Поскольку имеются предпочтительные варианты (см. ниже), данный метод использоваться не должен.

Исследование MDRD [5] показало, что СКФ можно вычислять по пробам крови и демографическим показателям. При этом учитываются возраст, пол, раса (белая или черная) и сывороточные уровни мочевины, креатинина и альбумина. Упрощенный вариант не учитывает показателей мочевины и альбумина, лишь немногим уменьшая точность расчетов. Клинические лаборатории обычно имеют доступ к локальной информации о пациенте за исключением расы. Если раса пациента неизвестна, допускается, что он – белый, что может приводить к ошибке в расчете СКФ до 18% в случае, если пациент все же черный. В исследовании MDRD уравнение, по которому определялся СКФ, давало результаты, по точности не уступающие определению СКФ по среднему клиренсу мочевины и креатинина при 24-часовом сборе мочи.

Вычисление СКФ по методу MDRD уже скорректировано на поверхность тела и не требует определения веса пациента или последующей нормализации.

Необходимо отметить, что достоверность уравнения MDRD проверена только на представителях белой расы и черных афроамериканцах. У пациентов черной расы отмечается повышенная скорость образования креатинина, и уравнение учитывает эту разницу. Пока не вполне ясно, насколько точно уравнение позволяет оценить СКФ у азиатов и в других расовых группах. При использовании данного уравнения применительно к небелым расовым группам надо использовать уравнение для белых, но результаты оценивать с осторожностью.

В исследовании MDRD креатинин определялся специфичным ферментным методом. При использовании распространенного метода Jaffe возможны ложные результаты из-за аналогичной реакции с некоторыми медикаментами, глюкозой, кетокидлотами. При этом уровень креатинина может быть переоценен (до ~8%). В идеальном варианте креатинин должен определяться специфичным энзиматическим методом. При определении методом Jaffe результаты должны интерпретироваться совместно с лабораторией, а относиться к ним надо с осторожностью.

1.2. КОГДА ОБРАЩАТЬСЯ В НЕФРОЛОГИЧЕСКУЮ КЛИНИКУ

Рекомендация 1.2.1

А. Вопрос об обращении к нефрологу правомочен при СКФ ниже 60 мл/мин, обращение обязательно при СКФ ниже 30 мл/мин.

В. Если определение или вычисление СКФ невозможно, пациенты должны направляться к нефрологу в случаях, когда в двух последовательных пробах крови плазменный уровень креатинина превышает 150 ммоль/л у мужчин и 120 ммоль/л у женщин, что соответствует СКФ ~50 мл/мин. Пациенты должны направляться к нефрологу вне зависимости от того, имеются ли другие проявления почечной патологии, например протеинурия.

Рекомендация 1.2.2

А. При СКФ ниже 60 мл/мин терапевтическая стратегия направлена на:

- Снижение заболеваемости и смертности от почечной недостаточности. В целом это та же стратегия, что преследуется при ведении диализных пациентов: лечение анемии, нарушений питания, кислотно-щелочных отклонений, кальций-фосфорного гомеостаза и контроль артериального давления. *(Уровень доказанности: В)*
- Предупреждение или задержку прогрессирования почечной недостаточности. Включает лечение основного почечного заболевания, регулярное измерение СКФ и экскреции белка, строгий контроль артериального давления, применение ингибиторов АПФ у пациентов с сахарным диабетом и в случаях, когда протеинурия превышает 3 г/сут, строгий контроль гликемии при диабете, устранение факторов риска (курение, гипердислипидемия, избыточное потребление белка). *(Уровень доказанности: В)*
- Для проведения подобного лечения необходимо обращение к нефрологу.
- При СКФ 60 мл/мин уровень сывороточного креатинина равен приблизительно 140 мкмоль/л у мужчин и 105 мкмоль/л у женщин.

Рекомендация 1.2.3

А. Пациенты, у которых СКФ снижена до 30 мл/мин и продолжает снижаться, несмотря на лечение, должны находиться под наблюдением нефролога с целью подготовки к заместительной терапии терминальной стадии почечной недостаточности. Подготовка включает:

- Выбор места проведения диализа (например, дома или в стационаре) и вида лечения (например, ГД, ПАПД, трансплантация почки без предварительного применения диализа или консервативная терапия). Этот выбор вклю-

чает также беседу пациентов и его родственников с нефрологическим персоналом. Может потребоваться и помощь консультантов, социальных работников.

(Уровень доказанности: С)

- Своевременное формирование диализного доступа. *(Уровень доказанности: В)*
- Определение показаний к вакцинации против гепатита. Эффект вакцинации должен регулярно контролироваться.
- При снижении СКФ до 15 мл/мин/1,73 м² наблюдение должно проводиться не реже одного раза в месяц, особое внимание следует уделять контролю гипертензии, перегрузке жидкостью, биохимическим нарушениям и недостаточности питания.

При СКФ, равной 30 мл/мин, уровень сывороточного креатинина составляет ~180 мкмоль/л у мужчин и 150 мкмоль/л у женщин.

Комментарии к рекомендациям 1.2.1–1.2.3

У пациентов с почечной недостаточностью и СКФ менее 30 мл/мин почечная недостаточность обычно прогрессирует (Уровень доказанности: В) [31–34] вне зависимости от основного почечного заболевания. Прогрессирование почечной недостаточности можно предупредить или существенно замедлить при помощи следующих мер:

- Строгий контроль АД [36–39].
- Применение определенных медикаментов (ингибиторов АПФ, блокаторов кальциевых каналов) [36, 38, 40, 41].
- Строгий контроль гликемии у пациентов с сахарным диабетом [42].
- Применение реваскуляризации у отдельных пациентов с реноваскулярной патологией [43–46].

Прогрессирование почечной недостаточности связывают с дополнительными факторами риска, поддающимися коррекции, такими, как гипердислипидемия [58] и курение [60].

Исходное почечное заболевание также может потребовать специфического лечения.

Пациенты с СКФ менее 60 мл/мин склонны к тем же осложнениям, что и диализные пациенты, в том числе:

- Почечная анемия [47, 48].
- Перегрузка жидкостью, гипертензия и гипертрофия левого желудочка [49–51].
- Расстройства кальциевого и фосфорного метаболизма [52, 53].
- Недостаточность питания [54–57].
- Гипердислипидемия [58, 59].

Большинство случаев смерти диализных пациентов связано с сердечно-сосудистой патологией и/или недостаточностью питания [61]. Сердечно-сосудистые заболевания и/или недостаточность питания на додиализной стадии могут быть предупреждены определенными мерами и своевременным началом диализа. Заболеваемость и смертность после начала диализа могут быть снижены своевременным формированием сосудистого доступа и психологической подготовкой

пациента. Вакцинация против гепатита В должна быть включена в стандартную схему лечения таких пациентов [66], так же как и регулярная вакцинация против гриппа [67] и, возможно, против пневмококковой пневмонии [68].

Диагноз основного заболевания почек должен быть поставлен нефрологом. Под наблюдением нефролога оптимально также осуществляется четкий мониторинг функции почек и экскреции белка, что необходимо для замедления прогрессирования в целом. Чем раньше такие меры будут приняты, тем выше шансы избежать диализа.

Для максимального повышения действенности превентивных мер, снижения заболеваемости и смертности, связанных с хронической почечной недостаточностью, обращение к нефрологу, по мнению группы EBPg, должно происходить сразу после снижения СКФ ниже 60 мл/мин. Это требует от персонала нефрологических центров фокусировать внимание не на обеспечении диализом и трансплантацией, а на превентивных мерах и лечении основного заболевания. Это было бы более правильно с этической точки зрения и позволяло бы в длительной перспективе экономить средства. Однако исследование NHANES III в США определило снижение СКФ ниже 60 мл/мин у 12,3% популяции [70]. И в настоящее время нефрологическая служба не способна обеспечить наблюдение такого числа пациентов.

Учитывая современное состояние нефрологической службы, группа EBPg рекомендует обращение к нефрологу при уровне СКФ от 50 до 30 мл/мин. Пациенты с СКФ менее 60 мл/мин, не находящиеся под наблюдением нефролога, должны получать превентивное лечение и наблюдаться у врачей общего профиля и терапевтов.

Как только СКФ падает ниже 30 мл/мин, пациенты нуждаются в подготовке к диализу и прицельном лечении почечной недостаточности, что проводится в нефрологическом учреждении, имеющем доступ к диализу. В исследовании NHANES III установлено, что у 0,2% популяции США имеется снижение СКФ ниже 30 мл/мин. Таким образом, нефрологическая служба должна быть рассчитана по меньшей мере на такое число пациентов, это относится и к количеству диализных мест.

В популяционных исследованиях показано, что уровень креатинина – эффективный показатель для скрининга ранних стадий почечной недостаточности. Пороговое значение, соответствующее уровню СКФ ниже 60 мл/мин/1,73 м², составляет 137 мкмоль/л для мужчин и 104 мкмоль/л для женщин. Для клиренса менее 30 мл/мин/1,73 м² эти значения составляют 177 мкмоль/л для мужчин и 146 мкмоль/л для женщин.

1.3. КОГДА НАЧИНАТЬ ДИАЛИЗ

Рекомендация 1.3

А. Диализ надо начинать или при снижении СКФ менее 15 мл/мин или при наличии следующих состояний: симптомов уремии, неподдающихся контролю гипергидратации или гипертонии, при прогрессирующем ухудшении питания. В любом случае диализ необходимо начинать до того, как СКФ снизится до уровня 6 мл/

мин/1,73 м², даже при оптимальном преддиализном ведении пациента и отсутствии клинических проявлений болезни.

В. У пациентов высокого риска, например при сахарном диабете, предпочтительно более раннее начало диализа.

(Уровень доказанности: C)

С. Для того чтобы гарантировать начало диализа до того, как СКФ снизится <6 мл/мин, в клинических условиях надо ориентироваться на цифры 8–10 мл/мин.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации 1.3

Начало диализа – проблема противоречивая, учитывая высокую стоимость этого вида лечения. На сегодняшний день четких данных (с уровнем доказанности А) по этой проблеме нет. Диализ обычно начинают при уровне СКФ ~6 мл/мин, но мнения разных групп исследователей расходятся. Некоторые считают, что диализ надо начинать при СКФ 15 мл/мин. Обоснованием более раннего начала диализа, несмотря на его высокую стоимость и обременительность для пациента, служит тот факт, что таким путем можно понизить заболеваемость и смертность у диализных пациентов.

В соответствии с рекомендацией DOQI диализ необходимо начинать при СКФ ~10 мл/мин, исключение составляют пациенты без признаков недостаточности питания. Это несколько противоречивая рекомендация, так как имеются четкие свидетельства того, что статус питания страдает уже при СКФ ниже 30 мл/мин [55, 57]. Недостаточность питания трудно выявить на ранних стадиях, любые рекомендации относительно начала диализа, основанные на этих показателях, предполагают более раннее начало диализа при условии четкого мониторинга статуса питания.

Многочисленные (уровень доказанности В и С) исследования позволяют предположить, что выживаемость пациентов снижается при начале диализа позже, чем при СКФ ~6 мл/мин в сравнении с более ранним началом диализа [22, 23, 62]. Эти исследования критиковались, поскольку в них не отслеживалось влияние позднего обращения к нефрологу, являющегося независимым фактором повышения смертности.

Голландское кооперативное исследование адекватности диализа показало, что выживаемость пациентов приблизительно на 2,5 месяца дольше, если диализ начат в соответствии с рекомендациями DOQI (СКФ > 10 мл/мин или nPNA > 0,8 г/кг/день) в сравнении с более поздним началом диализа. Такое преимущество с точки зрения выживаемости авторами исследования связывается с началом диализа на более ранних стадиях болезни, в среднем – на 4 месяца [69]. Это исследование было ретроспективным, пациенты были относительно молодыми, а прогрессирование заболевания на додиализной стадии не анализировалось. Несомненно потребность проведения перспективного рандомизированного контролируемого исследования по этой теме. Понятно, что проведение такого исследования затруднительно, поскольку практически невоз-

можно обеспечить беспристрастность субъектов, проводящих исследование.

Существует также теоретическое доказательство преимущества раннего начала диализа при СКФ выше 10 мл/мин. В исследовании CANUSA было показано существенное повышение выживаемости пациентов на ПАПД с суммарным почечным и диализным клиренсом более 10 мл/мин. Поскольку общий клиренс в исследовании CANUSA был вариабельным за счет вариабельности остаточной функции почек, можно предположить, что чем лучше остаточная функция почек, тем лучше исход.

В то время как уровень СКФ, при котором необходимо начинать диализ, остается вопросом противоречивым, данных, свидетельствующих в пользу более позднего начала диализа (то есть при СКФ < 6 мл/мин) нет. По мнению группы EBPg, практика затягивания начала диализного лечения при СКФ < 6 мл/мин, даже в отсутствие симптоматики, небезопасна.

Вопрос, нужно ли начинать диализ сразу в полном объеме или следует проводить его в возрастающей дозе в соответствии с прогрессивным снижением остаточной почечной функции, остается открытым. Другой важный вопрос – выбор типа диализа (ПАПД или ГД), который был бы предпочтительным в качестве первого метода у пациентов с остаточной функцией почек, также остается на сегодняшний день нерешенным. Он останется открытым до тех пор, пока концепция начала диализного лечения с ПАПД в рамках «интегрального подхода к лечению», разработанная в последних исследованиях [64, 65], не получит четкого научного подтверждения.

В заключение следует отметить, что до того, как результаты рандомизированных проспективных исследований будут подтверждены преимущества раннего начала диализа, можно рекомендовать начинать диализ при снижении СКФ < 15 мл/мин/1,73 м² при наличии признаков недостаточности питания, гипергидратации, не поддающейся терапии диуретиками, или симптомов уремии. Основываясь, скорее, на мнениях, чем на доказательствах, предельно допустимым уровнем СКФ, при котором необходимо начинать диализ вне зависимости от наличия или отсутствия симптоматики, следует считать 6 мл/мин/1,73 м².

I.4. ИЗМЕРЕНИЕ ОСТАТОЧНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ГД

Введение

Измерение остаточной функции почек хорошо отрабатано у пациентов на ПАПД, но для пациентов на ГД не имеется рекомендованной методики. В связи с этим данная рекомендация включает стандартные методы определения и выражения остаточной функции почек при ГД.

Рекомендация I.4

A. Для стандартизации отчетов об определении остаточной функции почек при ГД:

- **Остаточная функция почек должна выражаться в виде СКФ в мл/мин/1,73 м², как на додиализной стадии.**
(Уровень доказанности: C)

- **СКФ должен вычисляться как среднее значение клиренсов мочевины и креатинина с использованием сбора мочи, как это делается при ПАПД и на додиализной стадии.**
(Уровень доказанности: C)
- **Поскольку остаточная функция почек может меняться в междиализный период, сбор мочи должен осуществляться за весь междиализный интервал (обычно 2 дня).**
(Уровень доказанности: C)
- **Средние концентрации мочевины и креатинина в крови за период сбора мочи должны вычисляться как средние последидиализные концентрации непосредственно после диализа (после коррекции синдрома отдачи, см. Приложение) и преддиализные, непосредственно перед следующим диализом.**
(Уровень доказанности: C)
- **Для перевода СКФ в Kt/V должен использоваться метод Casino и Lopez [72].**
(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации I.4

На сегодняшний день остаточная функция почек при ГД рутинно не определяется. С другой стороны, имеющиеся рекомендации и практика четко показывают важность этого показателя при ПАПД [71, 73–79].

При ПАПД остаточная функция почек обеспечивает существенный, а часто – определяющий вклад в общий клиренс, по меньшей мере – в первые 2 года диализа [71].

В прошлом вклад почек в общий клиренс игнорировался и при ГД, и при ПАПД. Предполагалось, что остаточная функция почек после начала диализа падает до нуля. Только после того, как остаточную функцию почек стали рутинно определять при ПАПД, было обнаружено ее истинное значение. На сегодня имеется хорошо отработанный универсальный метод измерения остаточной почечной функции при ПАПД, основанный на сборе мочи [71].

Достоверного и универсального метода измерения почечной функции при ГД не имеется. Считается, что на фоне ГД остаточная почечная функция падает быстрее, чем при ПАПД [80]. Однако скорость падения остаточной почечной функции может быть ниже у пациентов, лечатся с использованием биосовместимых мембран (см. комментарий к рекомендации III.2) и получающих ингибиторы АПФ [81–84].

Появляется все больше доказательств важности вклада остаточной функции почек в общий клиренс при ГД, что оказывает благоприятное воздействие на результаты лечения и является чрезвычайно важным для обеспечения гомеостаза фосфатов [87].

По этим причинам группа EBPg считает своевременным введение рекомендации по определению остаточной функции почек при ГД. По практическим соображениям и с целью стандартизации мы рекомендуем использовать такую же методику, как при ПАПД.

При ГД, в отличие от ПАПД, концентрации мочевины и креатинина существенно меняются в ходе диализного цикла. Несомненно также, что СКФ также может меняться, снижаясь непосредственно после диализа и возрастая к следующему диализу [88]. Поэтому мочу

надо собирать за весь диализный цикл, начиная сбор (с пустым мочевым пузырем) в начале одного диализа и заканчивая перед началом следующего диализа. Для того чтобы компенсировать колебания концентраций мочевины и креатинина в крови, используется среднее значение концентраций в конце одного диализа и непосредственно перед следующим. Поскольку после диализа имеется синдром «отдачи», особенно в отношении креатинина, последиализная концентрация должна корректироваться в соответствии с уравнениями, приведенными в Приложении II.

Другой причиной, по которой остаточная функция почек рутинно не исследуется при ГД, является то, что остается непонятным, как включить остаточную функцию почек в показатель общего клиренса. Трудно складывать постоянный почечный клиренс и интермиттирующий диализный. Диализный клиренс определяется как Kt/V – экспоненциальная функция очищенной массы, в то время как почечный клиренс является линейной функцией очищенной массы. В последние годы для соотношения почечного и диализного клиренсов было предложено кинетическое вычисление среднего во времени клиренса – производного кинетического моделирования мочевины (см. Комментарии к рекомендации II.3.1). Метод Casino и Lopez позволяет соотносить Kt/V с «эквивалентным почечным клиренсом мочевины» (EKR). Для простоты эта схема может использоваться при переводе почечного клиренса в Kt/V и наоборот (см. Приложение II).

Надо отметить, что метод Casino и Lopez основан, скорее, на почечном клиренсе мочевины, чем на СКФ. Это может приводить к снижению значения остаточной функции почек в сравнении с диализным (поскольку клиренс мочевины на 30–50% ниже СКФ). Если вместо клиренса мочевины используется СКФ, уравновешенный Kt/V , равный 1,2 (рекомендуемый минимум), соответствует СКФ, равному 13 мл/мин. Он представляется более вероятным, чем почечный клиренс мочевины, равный 13 мл/мин, который приблизительно соответствует СКФ = 19 мл/мин. По этим причинам и для стандартизации с ПАПД группа EBPГ рекомендует СКФ как мерило почечной функции, а не клиренс мочевины.

Список литературы

- Arora P, Obrador GT, Ruthazer R *et al*. Prevalence, predictors, and consequences of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1281–1286 (C)
- Jungers P, Zingraff J, Page B *et al*. Detrimental effects of late referral in patients with chronic renal failure: a case-control study. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S170–S173 (B)
- Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz AT, Pereira BJ. Prevalence of and factors associated with suboptimal care before initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1793–1800 (C)
- Sesso R, Belasco AG, Ajzen H. Late diagnosis of chronic renal failure. *Braz J Med Biol Res* 1996; 29: 1473–1478 (C)
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB *et al*. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461–470 (A)
- Arcila HH, Montero CL, Rivero CN *et al*. Study of renal function by creatinine clearance. *Arch Inst Cardiol Mex* 1989; 59: 175–179 (B)
- Caregaro L, Menon F, Angeli P *et al*. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 201–205 (C)
- Noormohamed SE, Katseres JK, Stapleton JT. Poor correlation between published methods to predict creatinine clearance and measured creatinine clearance in asymptomatic HIV infected individuals. *Renal Fail* 1998; 20: 627–633 (B)
- O'Connell MB, Dwinell AM, Bannick-Mohrland SD. Predictive performance of equations to estimate creatinine clearance in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* 1992; 26: 627–635 (B)
- Orlando R, Floreani M, Padrini R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999; 51: 341–347 (C)
- Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Serum creatinine is a poor marker of glomerular filtration rate in patients with spina bifida. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 808–810 (B)
- Shah BY, Levey AS. Spontaneous changes in the rate of decline in reciprocal serum creatinine: errors in predicting the progression of renal disease from extrapolation of the slope. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1186–1191 (B)
- Smith BL, Sarnoski TP, Dennis S, Luke DR. Failure of predicted creatinine clearance equations in HIV-seropositive patients. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1992; 30: 394–399 (B)
- Smith SA. Estimation of glomerular filtration rate from the serum creatinine concentration. *Postgrad Med J* 1988; 64: 204–208 (C)
- Walser M, Drew HH, LaFrance ND. Creatinine measurements often yielded false estimates of progression in chronic renal failure. *Kidney Int* 1988; 34: 412–418 (C)
- Walser M, Drew HH, LaFrance ND. Reciprocal creatinine slopes often give erroneous estimates of progression of chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S81–S85 (C)
- Adey D, Kumar R, McCarthy JT, Nair KS. Reduced synthesis of muscle proteins in chronic renal failure. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278: E219–E225 (B)
- Avram MM, Fein PA, Bonomini L *et al*. Predictors of survival in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: a five-year prospective study. *Perit Dial Int* 1996; 16 [Suppl 1]: S190–S194 (B)
- Avram MM, Bonomini LV, Sreedhara R, Mittman N. Predictive value of nutritional markers (albumin, creatinine, cholesterol, and hematocrit) for patients on dialysis for up to 30 years. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 910–917 (B)
- Gamba G, Mejia JL, Saldivar S, Pena JC, Correa-Rotter R. Death risk in CAPD patients. The predictive value of the initial clinical and laboratory variables. *Nephron* 1993; 65: 23–27 (B)
- Fink JC, Burdick RA, Kurth SJ *et al*. Significance of serum creatinine values in new end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 694–701 (B)
- Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198–207 (B)
- Tattersall J, Greenwood R, Farrington K. Urea kinetics and when to commence dialysis. *Am J Nephrol* 1995; 15: 283–289 (C)
- Baylis C, Lemley K. Glomerular Filtration. In: Jamison R, Wilkinson R, eds. *Nephrology*: Chapman and Hall, London: 1997; 25–33 (C)
- Walser M. Assessing renal function from creatinine measurements in adults with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 23–31 (C)
- Bhatla B, Moore HL, Nolph KD. Modification of creatinine clearance by estimation of residual urinary creatinine and urea clearance in CAPD patients. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 101–105 (C)
- Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. Estimation of residual glomerular filtration rate and renal Kt/V urea from creatinine clearance in end-stage renal disease patients. The Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 132–137 (B)
- Gehan E, George SL. Estimation of human body surface area from height and weight. *Cancer Chemother Rep* 1970; 54: 225–235 (B)
- Bailey BJR, Briars G. Estimating the surface area of the human body. *Stat Med* 1996; 15: 1325–1332 (C)
- Du Bois D, Du Bois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Arch Int Med* 1916; 17: 863–971 (B)

31. Effects of dietary protein restriction on the progression of moderate renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study [published erratum appears in *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 493]. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2616–2626 (A)
32. Hannedouche T, Chauveau P, Kalou F *et al.* Factors affecting progression in advanced chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1993; 39: 312–320 (B)
33. Jungers P, Hannedouche T, Itakura Y *et al.* Progression rate to end-stage renal failure in non-diabetic kidney diseases: a multivariate analysis of determinant factors. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1353–1360 (B)
34. Locatelli F, Alberti D, Graziani G *et al.* Factors affecting chronic renal failure progression: results from a multicentre trial. The Northern Italian Cooperative Study Group. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 295–302 (B)
35. Couchoud C, Pozet N, Labeeuw M, Pouteil-Noble C. Screening early renal failure: cut-off values for serum creatinine as an indicator of renal impairment. *Kidney Int* 1999; 55: 1878–1884 (C)
36. Crepaldi G, Carta Q, Deferrari G *et al.* Effects of lisinopril and nifedipine on the progression to overt albuminuria in IDDM patients with incipient nephropathy and normal blood pressure. The Italian Microalbuminuria Study Group in IDDM. *Diabetes Care* 1998; 21: 104–110 (A)
37. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1997; 127: 337–345 (A)
38. Maschio G, Alberti D, Janin G *et al.* Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 939–945 (A)
39. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD *et al.* «Strict» blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney Int* 1995; 48: 851–859 (B)
40. Kamper AL, Strandgaard S, Leyssac PP. Effect of enalapril on the progression of chronic renal failure. A randomized controlled trial. *Am J Hyperten* 1992; 5: 423–430 (B)
41. Ruggenenti P, Perna A, Benini R *et al.* In chronic nephropathies prolonged ACE inhibition can induce remission: dynamics of time-dependent changes in GFR. Investigators of the GISEN Group. Gruppo Italiano Studi Epidemiologici in Nefrologia. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 997–1006 (B)
42. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 837–853 (A)
43. Acher CW, Belzer FO, Grist TM *et al.* Late renal function in patients undergoing renal revascularization for control of hypertension and or renal preservation. *Cardiovasc Surg* 1996; 4: 602–606 (C)
44. Hansen KJ, Lundberg AH, Benjamin ME *et al.* Is renal revascularization in diabetic patients worthwhile? *J Vasc Surg* 1996; 24: 383–392 (C)
45. Reilly JM, Rubin BG, Thompson RW *et al.* Revascularization of the solitary kidney: a challenging problem in a high-risk population. *Surgery* 1996; 120: 732–736 (C)
46. van Damme H, Jeusette F, Pans A *et al.* The impact of renal revascularisation on renal dysfunction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995; 10: 330–337 (C)
47. Korte W, Cogliatti SB, Jung K, Riesen W. Mild renal dysfunction is sufficient to induce erythropoietin deficiency in patients with unexplained anaemia. *Clin Chim Acta* 2000; 292: 149–154 (B)
48. Hayashi T, Suzuki A, Shoji T *et al.* Cardiovascular effect of normalizing the hematocrit level during erythropoietin therapy in predialysis patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 250–256 (B)
49. Amann K, Rychlik I, Miltenberger-Milteny G, Ritz E. Left ventricular hypertrophy in renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 68: S78–S85 (B)
50. Levin A, Singer J, Thompson CR, Ross H, Lewis M. Prevalent left ventricular hypertrophy in the predialysis population: identifying opportunities for intervention. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 347–354 (B)
51. Tucker B, Fabbian F, Giles M *et al.* Left ventricular hypertrophy and ambulatory blood pressure monitoring in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1997; 12: 724–728 (B)
52. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 496–502 (C)
53. Nand N, Aggarwal HK, Anupam, Sharma M. Effect of protein and phosphate restricted and calcium and alphacalcidol supplemented diet on renal and parathyroid functions and protein status in chronic renal failure patients. *J Assoc Physician India* 1999; 47: 869–873 (C)
54. Stenvinkel P, Heimbürger O, Paultre F *et al.* Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1899–1911 (B)
55. Kopple JD, Berg R, Houser H, Steinman TI, Teschan P. Nutritional status of patients with different levels of chronic renal insufficiency. Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study Group. *Kidney Int Suppl* 1989; 27: S184–S194 (A)
56. Lusvardi E, Fantuzzi AL, Medici G, Barbi L, D'Amelio A. Natural history of nutrition in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 9]: 75–84 (B)
57. Ikizler TA, Greene JH, Wingard RL, Parker RA, Hakim RM. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1386–1391 (B)
58. Cappelli P, Evangelista M, Bonomini M, Palmieri PF, Albertazzi A. Lipids in the progression of chronic renal failure. *Nephron* 1992; 62: 31–35 (B)
59. Massy ZA, Khoa TN, Lacour B *et al.* Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2392–2397 (B)
60. Regalado M, Yang S, Wesson DE. Cigarette smoking is associated with augmented progression of renal insufficiency in severe essential hypertension. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 687–694 (B)
61. Bloembergen WE, Port FK, Mauger EA, Wolfe RA. A comparison of cause of death between patients treated with hemodialysis and peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 184–191 (B)
62. Churchill DN. An evidence-based approach to earlier initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 899–906 (C)
63. Bonomini V, Feletti C, Scolari MP, Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis. *Kidney Int Suppl* 1985; 17: S57–S59 (C)
64. Dratwa M. Pre-emptive CAPD – what are the arguments? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2822–2823
65. Lameire N, Van Biesen W, Van Holder R. The role of peritoneal dialysis as first modality in an integrative approach to patients with end-stage renal disease. *Perit Dial Int* 2000; 20 [Suppl 2]: S134–S141
66. Dukes CS, Street AC, Starling JF, Hamilton JD. Hepatitis B vaccination and booster in predialysis patients: a 4-year analysis. *Vaccine* 1993; 11: 1229–1232
67. Orbals DW, Marks ES, Liebhaber H. Influenza immunization in patients with chronic renal disease. *J Am Med Assoc* 1978; 239: 2562–2565
68. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Keuth B *et al.* Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 468–473
69. Korevaar JC, Jansen MAM, Dekker FW *et al.* When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. *Lancet* 2001; 358: 1046–1050
70. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW *et al.* Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992–999
71. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 198–207 (B)
72. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574–1581 (C)
73. Scanziani R, Dozio B, Bonforte G, Surian M. Residual renal function and nutritional parameters in CAPD. *Adv Perit Dial* 1995; 11: 106–109 (6)
74. Amici G, Virga G, Da Rin G *et al.* Serum beta-2-microglobulin level and residual renal function in peritoneal dialysis. *Nephron* 1993; 65: 469–471 (B)

75. Caravaca F, Arrobas M, Dominguez C. Influence of residual renal function on dietary protein and caloric intake in patients on incremental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19: 350–356 (B)
76. Kasai K, Kobayashi H, Terawaki H *et al.* Significance of residual renal functions of patients with end-stage renal failure undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1997; 39: 783–789 (B)
77. Lopez-Menchero R, Miguel A, Garcia-Ramon R, Perez-Contreras J, Girbes V. Importance of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis: its influence on different parameters of renal replacement treatment. *Nephron* 1999; 83: 219–225 (B)
78. Rocco M, Soucie JM, Pastan S, McClellan WM. Peritoneal dialysis adequacy and risk of death. *Kidney Int* 2000; 58: 446–457 (B)
79. Szeto CC, Lai KN, Wong TY *et al.* Independent effects of residual renal function and dialysis adequacy on nutritional status and patient outcome in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 1056–1064 (B)
80. Lysaght MJ, Vonesh EF, Gotch F *et al.* The influence of dialysis treatment modality on the decline of remaining renal function. *ASAIO Trans* 1991; 37: 598–604 (B)
81. Shin SK, Noh H, Kang SW *et al.* Risk factors influencing the decline of residual renal function in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 1999; 19: 138–142 (B)
82. Hartmann J, Fricke H, Schiff H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 366–373 (B)
83. McCarthy JT, Jenson BM, Squillace DP, Williams AW. Improved preservation of residual renal function in chronic hemodialysis patients using polysulfone dialyzers. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 576–583 (B)
84. Moist LM, Port FK, Orzol SM *et al.* Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 556–564 (B)
85. Morduchowicz G, Winkler J, Zabłudowski JR, Boner G. Effects of residual renal function in haemodialysis patients. *Int Urol Nephrol* 1994; 26: 125–131 (B)
86. Suda T, Hiroshige K, Ohta T *et al.* The contribution of residual renal function to overall nutritional status in chronic haemo-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 396–401 (B)
87. Mucsi I, Hercz G, Uldall R *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399–1404 (B)
88. van Olden RW, van Acker BA, Koomen GC, Krediet RT, Arisz L. Time course of inulin and creatinine clearance in the interval between two haemodialysis treatments. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2274–2280 (B)
89. Tattersall J, De Takats D, Greenwood R, Harrington K. The post-hemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 1996; 50: 2094–2102 (B)

рации мочевины и креатинина. Surea, Screat = сывороточные концентрации мочевины и креатинина.

Концентрации мочевины и креатинина должны выражаться в одних и тех же единицах для мочи и сывотки.

$$СКФ = \frac{Uvol}{2 \times t} \times \left(\frac{Uurea}{Surea} + \frac{Ucreat}{Screat} \right) \times \frac{1,73}{SA}$$

Вычисление площади поверхности тела: предпочтительный метод (Gehan и George) [28]

SA в м², вес в кг, рост в см

$$SA = 0,0235 \times Wt^{0,51456} \times Ht^{0,42246}$$

Вычисление поверхности тела: альтернативный метод (Dubois и Dubois) [28]

SA в м², вес в кг, рост в см

$$SA = 0,007184 \times Wt^{0,425} \times Ht^{0,725}$$

Вычисление СКФ по возрасту, полу, расе и азоту мочевины в крови (BUN), креатинину и альбумину (уравнение MDRD) [5]

Альбумин в г/л, возраст в годах, СКФ в мл/мин/м². Применимо в США для белых и черных (афро-карибских пациентов). Умножается на 1,18 у черных пациентов. Умножается на 0,762 у женщин.

Единицы в системе СИ (креатинин в моль/л, мочевины в моль/л)

$$СКФ = 170 \times (\text{креатинин} \times 0,0113)^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times (\text{мочевина} \times 2,8)^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}$$

Единицы US (креатинин в мг/дл, мочевины в мг/дл)

$$СКФ = 170 \times \text{креатинин}^{-0,999} \times \text{возраст}^{-0,176} \times \text{азот мочевины}^{-0,17} \times \text{альбумин}^{0,318}$$

В табл. 1 приведены уровни почечной функции при обращении и начале диализа.

Приложение I

Вычисление СКФ со сбором мочи

СКФ = скорость клубочковой фильтрации в мл/мин/м², SA = площадь поверхности в м², t = продолжительность сбора мочи в минутах (обычно 1440), Uvol = объем собранной мочи в мл, Uurea, Ucreat = концент-

Приложение II

Вычисление СКФ со сбором мочи между диализами

СКФ в мл/мин/м², площадь поверхности в м², концентрации мочевины и креатинина должны быть выражены в одних и тех же единицах в моче и крови.

Таблица 1

Уровни почечной функции (на основе данных MDRD)

	Пол	СКФ, мл/мин/1,73 м ²	Клиренс креатинина, мл/мин/1,73 м ²	Креатинин сыворотки	
				мг/дл	моль/л
Обращение (позднее)	муж.	30	37	2,3–4,5	200–400
	жен.	30	37	1,5–4,1	140–360
Начало диализа	муж.	8	10	5,1–10,2	450–900
	жен.	8	10	4,1–9,0	360–800

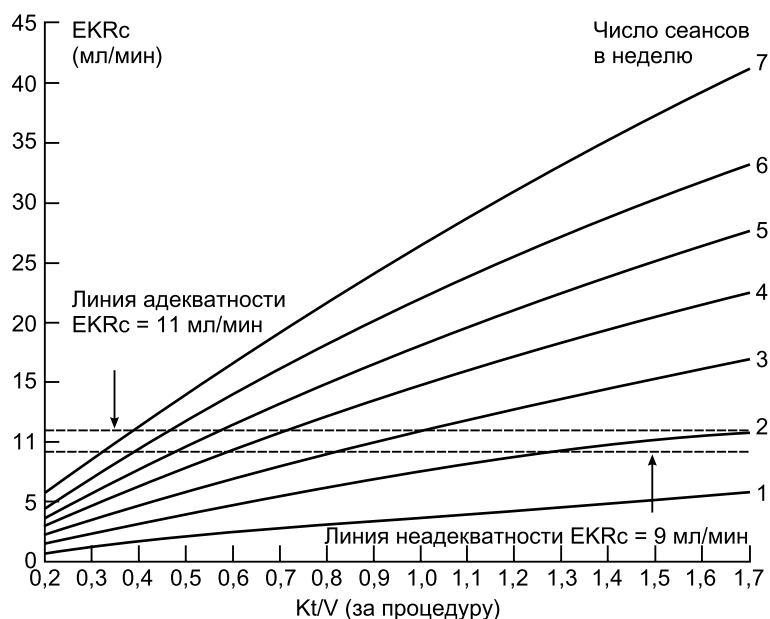


Рис. 1. Соотношение между почечной функцией (эквивалентный ренальный клиренс мочевины – ЕКР_с и соответствующий ему GFR) и Kt/V (на основании данных MDRD) [5]. График может использоваться для перевода любого уровня остаточной почечной функции в Kt/V при заданной частоте сеансов диализа. Показатель Kt/V может быть определен на оси X в проекции пересечения кривой, представляющей частоту диализа, и горизонтальной линии, проведенной от оси Y на уровне, соответствующем СКФ. Например, СКФ = 5 соответствует Kt/V = 4 для трех диализов в неделю.

t – время между диализами в минутах. PreUrea, PreCreat – преддиализные концентрации мочевины и креатинина в пробах крови в конце сбора мочи. PostUrea, PostCre – последиализные концентрации мочевины и креатинина в пробах крови в начале сбора мочи. Uvol – объем собранной мочи в мл. Uurea, Ucreat – концентрации мочевины и креатинина в моче. SA – площадь поверхности тела (см. Приложение I).

$$СКФ = \frac{Uvol}{t} \times \left(\frac{Uurea}{PreUrea + PostUrea} + \frac{Ucreat}{PreCreat + PostCreat} \right) \times \frac{1,73}{SA}$$

$$СКФ = (Uvol/t) \times [Uurea/(PreUrea + PostUrea) + Ucreat/(PreCreat + PostCreat)] \times (1,73/SA)$$

Для большей точности должны использоваться концентрации с учетом синдрома последиализной «отдачи» [89]. Их можно вычислить, исходя из времени диализа в минутах (td), концентрации до и немедленно после диализа:

$$\text{Концентрация с учетом «отдачи»} = pre \times (post/pre)^{td/td+35}$$

Для вычисления концентрации креатинина с учетом «отдачи» используйте цифру 70 вместо 35.

РАЗДЕЛ II. Адекватность гемодиализа

Введение

Задержка уремических токсинов

Вещества, накапливающиеся в крови и тканях при уремии параллельно с прогрессированием почечной недостаточности, называются задерживающимися уремиками токсинами. Накопление уремических токсинов приводит к расстройствам биохимических, физиологических и клеточных функций. В этот процесс вовлекаются многие органы и системы, однако наиболее выраженные изменения отмечаются в нервной, сердечно-сосудистой, кроветворной, иммунной и эндокринной системах, что вызывает сложную и разнообразную симптоматику, характерную для уремического синдрома. Взгляды на уремический синдром за последнее десятилетие претерпели существенные изменения, ответственными за возникновение уремии считаются многие вещества, задерживающиеся в организме при почечной недостаточности.

Вещества с малой молекулярной массой (MW < 200 Da)

Наименьшие по размеру молекул уремические токсины содержат азот. Среди них лучше всего изучена мочевины. Вообще мочевины рассматривались ранее как относительно нетоксичное вещество, по крайней мере – в концентрациях, наблюдаемых при уремии [1]. Она использовалась как суррогат при идентификации других низкомолекулярных уремических токсинов [2]. Тем не менее последние данные свидетельствуют в пользу патофизиологического воздействия мочевины, по крайней мере *in vitro*:

- Мочевина угнетает NaK₂Cl-котранспорт в эритроцитах человека [3], что, возможно, нарушает некоторые жизненно важные функции, особенно регуляцию клеточного объема и внепочечную регуляцию обмена калия.
- Внеклеточная мочевины снижает продукцию cAMP у мышей, вмешиваясь в гормональную регуляцию в интерстиции мозгового слоя [4].
- Мочевина угнетает синтез окиси азота в макрофагах [5] и усиливает пролиферацию макрофагов как следствие снижения выраженности апоптоза, индуцированного NO. Этот механизм может быть немаловажен в развитии атеросклероза при почечной недостаточности.

Однако экстраполяция данных, полученных *in vitro* в экспериментах с клеточными линиями, может переноситься на состояние *in vivo* лишь с осторожностью. Требуются дальнейшие исследования, чтобы доказать роль мочевины в возникновении уремической токсичности.

Средние молекулы (ММ) и низкомолекулярные пептиды (LMWP)

Многочисленные клинические, метаболические и биохимические расстройства, входящие в уремический

синдром, вызываемые веществами, не всегда попадающими в спектр классических средних молекул (300–2000 Da). Задержка LMWP (MW < 12 000 Da), как показали многочисленные исследования, играет роль в возникновении уремической токсичности. Более того, низкомолекулярные вещества с MW < 300 Da могут при диализе проявлять свойства ММ из-за их пространственной конфигурации, электрического заряда, связывания с белками и резистентности клеточной мембраны в отношении градиент-зависимого переноса веществ. Все эти факторы могут замедлять перенос веществ во время диализа и приводить к такому состоянию, при котором выведение низкомолекулярных веществ сопоставимо с выведением ММ. При расширении понятия ММ многие известные уремические токсины могут квалифицироваться как ММ. Наиболее часто встречаются следующие из них.

Бета₂-микроглобулин (β₂-m) (11,8 kDa)

Амилоид, связанный с уремией, обнаруживающийся при амилоидном поражении костной системы и при синдроме карпального канала, состоит в основном из β₂-m [7]. Амилоидные депозиты могут обнаруживаться уже через 1–2 года от начала диализного лечения [8]. β₂-m, модифицированный конечными продуктами ускоренного гликолиза (AGE), может запускать воспалительный ответ, приводящий к деструкции костей и суставов [12, 13]. Более подробное обсуждение β₂-микроглобулинового амилоидоза приведено в разделе о биосовместимости.

Конечные продукты ускоренного гликолиза (AGE)

Многочисленные вещества, относящиеся к AGE, представляют собой продукты деградации белков. AGE накапливаются при диабете, в преклонном возрасте и при уремии, когда их концентрация повышается до десятикратной [14, 15]. При хроматографии флуоресцирующие пики распределения обнаруживаются в сыворотке уремиков как при диабете, так и при уремии другого происхождения, с тремя основными фракциями в области <2, ~14, ~70 kDa [15]. Среди выявленных предшественников AGE – пентозидин, карбоксиметиллизин, имидазолин и пирралин [16, 17], определяемые специфичными HPLC-методами. AGE считаются ответственными за повреждение тканей и функциональные расстройства. Они вызывают воспалительные реакции в моноцитах, индуцируя выброс IL-6, TNF-α и интерферона-γ [18] и могут взаимодействовать с неактивным NO – мощным вазодилататором эндотелиального происхождения, обладающим свойствами антиагреганта и антипролиферативного фактора [19]. β₂-m, модифицированный под воздействием AGE, может играть существенную роль в патогенезе ассоциированного с уремией амилоидоза [12]. AGE индуцируют окислительную модификацию белков. Продукты ускоренного окисления белков могут играть роль в опосредованной моноцитами воспалительной реакции при уремии [20]. Их структура требует дальнейшего разъяснения.

Гормон паращитовидных желез (PTH) (~9 kDa)

PTH обычно рассматривается в качестве основного уремического токсина. Избыточное его количество приводит к функциональным расстройствам многих органов и систем, включая нарушение минерализации костей, функций поджелудочной железы, эритропоэза, иммунной, нервной, сердечно-сосудистой систем, печени [21].

Вещества с молекулярной массой (MW) выше 12 kDa

Было установлено, что определение средних молекул (ММ) необходимо расширить до веществ с молекулярной массой 60 kDa, то есть до точки, являющейся порогом фильтрации в клубочках интактных почек [22].

В последние годы некоторые белковые вещества обнаружены и выделены из ультрафильтра, получаемого на высокопроницаемых диализаторах и из отработанного перитонеального диализата:

- Белок, ингибирующий гранулоциты (GIP) I (MW 28 kDa) [23], и GIP II (9,5 kDa) [24]; белок, ингибирующий дегрануляцию (DIP) I (MW 14,4 kDa), и DIP II (MW 24 kDa); белок, ингибирующий хемотаксис (CIP) (MW 8,5 kDa) [26], каппа- и лямбда-цепи в мономерных и димерных формах (MW 25 и 50 kDa соответственно) [27]. Эти белки ингибируют *in vitro* хемотаксис, окислительный метаболизм и различные биологические функции полиморфно-ядерных клеток, вовлеченных в механизм защиты от бактерий [24, 26, 27], что, возможно, вносит вклад в повышение восприимчивости к инфекциям, характерной для больных с почечной недостаточностью.
- При уремии повышены концентрации цистатина С (13,3 kDa), ингибитора цистеин-протеиназы, белка клеток Clara (CC16) (15,8 kDa), вещества с иммуносупрессивными свойствами, обнаруживающегося в дыхательных путях, и ретинол-связывающего белка (21,2 kDa) [28].
- Лептин (16 kDa) – плазмальный белок, угнетающий аппетит. Повышение его концентрации при уремии находится в обратной корреляции со статусом питания (сывороточным альбумином, тощей массой тела) [29]. Однако его роль при терминальной почечной недостаточности еще до конца не установлена.

Другие токсичные вещества*Гуанидины*

Гуанидины – структурные производные аргинина. Некоторые из них (креатинин, метилгуанидин, гуанидин-сукцининовая и гуанидин-пропионовая кислота) способны оказывать воздействие на ключевые биологические функции.

Аргинин

Аргинин, сам по себе относящийся к гуанидиновым соединениям, существенно повышает продукцию NO. Аналоги аргинина являются мощными ингибиторами

эндотелиальной синтеза NO. При терминальной почечной недостаточности концентрация асимметричного диметиларгинина (ADMA, MW 202 Da) значительно повышена, равно как и у пациентов с атеросклерозом при нормальной функции почек [35]. Это приводит к дисфункции эндотелия, констрикции мозговых сосудов, угнетению вазорелаксации и может играть роль в развитии сердечно-сосудистой патологии у пациентов с терминальной почечной недостаточностью [33]. Дебатируется и роль этого вещества в патогенезе артериальной гипертензии [36, 37]. Стереоизомер – симметричный диметиларгинин (MW 202 Da) – обладает меньшей биологической активностью.

Гомоцистеин (MW 135 Da)

Гипергомоцистеинемия – независимый фактор риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции и самый важный фактор риска при терминальной почечной недостаточности. Более подробное рассмотрение этой проблемы – см. [38, 39]. Непосредственный вклад гипергомоцистеинемии в патофизиологию почечной недостаточности до сих пор не показан.

Другие

Фосфор, оксалаты, p-крезол, индол и 3-карбокситетрагидро-5-пропил-2-фуранпропионовая кислота (CMPF) также расцениваются как задерживающиеся уремические токсины.

Клиническая картина уремического синдрома может быть проявлением воздействия одного или более веществ. Знания о природе и кинетике веществ, ответственных за развитие той или иной симптоматики, помогут разработать новые терапевтические подходы. Для подробного рассмотрения вопроса патофизиологического воздействия задерживающихся уремических токсинов – см. [40].

II.1. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ДОЗЫ ДИАЛИЗА: МАЛЫЕ МОЛЕКУЛЫ**Рекомендация II.1.1**

А. Мочевина – наиболее приемлемый маркер уремической интоксикации в ранге веществ с малой молекулярной массой (MW).
(Уровень доказанности: B)

Рекомендация II.1.2

А. Доза ГД должна выражаться показателем уравновешенного Kt/V (eKt/V), вычисленного по уравнению, основанному на двухкамерной кинетической модели мочевины с региональным кровотоком [41]:

$$eKt/V = spKt/V - (0,6 \times spKt/V/T) + 0,03$$

(с артериовенозным доступом),

$eKt/V = spKt/V - (0,47 \times spKt/V/T) + 0,02$
(с веновенозным доступом, то есть в отсутствие сердечно-легочной рециркуляции).
(Уровень доказанности: B)

С. Величина однокамерного показателя – single-pool Kt/V (spKt/V), должна определяться на основании формальной однокамерной модели мочевины с изменяемым объемом (spUKM) [42]. Как альтернатива может использоваться уравнение с натуральным логарифмом, отличающееся большей точностью определения spKt/V [43]:

$$\text{spKt/V} = -\ln(\text{Ct}/\text{Co} - 0,008 \times \text{T}) + (4 - 3,5 \times \text{Ct}/\text{Co}) \times \text{dBW}/\text{BW},$$

где **K** – клиренс диализатора (мл/мин); **V** – объем распределения мочевины (мл); **t, T** – время лечения (в минутах и часах соответственно); **Co, Ct** – концентрация мочевины (или BUN) в начале и конце диализа; **dBW** – потеря веса в ходе диализа (кг); **BW** – вес в конце диализа (кг).

D. Забор пробы Ct через 30 минут после окончания диализа и использование уравнения spKt/V дают точную величину eKt/V [44] (см. также рекомендацию II.4.1).

Рекомендация II.1.3

A. На основании доступных доказательств минимальной дозой ГД за процедуру при трехразовом диализе надо считать:

Мочевина eKt/V ≥ 1,20 (spKt/V ~1,4).

Двухразовый диализ не рекомендуется. (Уровень доказанности: B)

Комментарии к рекомендации II.1.1

Мочевина – основное производное катаболизма белка, представляющее собой основное азот-содержащее вещество, накапливающееся между сеансами ГД [45]:

- Это низкомолекулярное вещество с неизменной химической структурой.
- Легко определяется в крови.
- Ее объем распределения приблизительно соответствует общему объему воды в организме.
- Кинетика мочевины в ходе диализа хорошо изучена.
- Мочевина хорошо диализируется.
- Мочевина широко используется для оценки диализаторов и эффективности сеансов диализа в отношении выведения малых молекул.

Доза диализа, определенная на основе измерения мочевины, коррелирует с показателями заболеваемости и смертности у пациентов на ГД. К настоящему моменту в различных больших ретроспективных и исторических исследованиях убедительно доказано, что доза ГД, количественно выраженная в удалении мочевины, положительно коррелирует с результатами лечения [46, 47–56]. Доза ГД также коррелирует с основными причинами смерти в диализной популяции, например с сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологией, инфекциями [57].

Комментарии к рекомендации II.1.2

Рекомендации относительно метода вычисления дозы ГД разработаны на основе литературных данных, касающихся: (1) теоретических основ существующих методов, (2) проблем, касающихся их применения на практике, (3) достоверности, проверенной в экспериментальных исследованиях и (4) соотношения с основными показателями результатов лечения в больших рандомизированных и исторических проспективных исследованиях. Рассмотрены следующие методики.

Формальное кинетическое моделирование

Формальное кинетическое моделирование по мочеvine, выраженное в виде однокамерной модели с изменяемым объемом (spUKM) [42], позволяет получать воспроизводимую при компьютерной обработке оценку объема распределения (V) и скорости образования мочевины (G), когда вычисления начинаются с принятым по умолчанию значением клиренса диализатора по мочеvine (K).

Преимущества. При четком использовании модель предоставляет полезную воспроизводимую информацию об:

- Эффективности процедуры диализа, выраженной в виде фракционного клиренса мочевины Kt/V, который является произведением клиренса (K) на время диализа (t), нормализованным по размеру пациента (V, рассчитанный по UKM) [58].
- Статусе питания пациента. Нормализованный показатель уровня катаболизма белка (nPCR), выраженный в г/кг/сут, можно рассчитать по кинетическому моделированию G и V в соответствии с методом, описанным в [59]. Полученное значение nPCR позволяет оценить потребление белка на данный момент и отследить в перспективе изменения статуса питания пациента [48, 58].
- Индивидуальной программе лечения в отношении времени диализа, необходимого для достижения целевого Kt/V в соответствии с уравнением: $t = \text{целевой Kt/V} \times \text{V/K}$.

Недостатки:

- Применение: для вычислений необходимы три пробы крови – до- и последиализные концентрации мочевины для первого диализа на данной неделе и додиализная концентрация мочевины перед вторым диализом на этой же неделе.
- Данные о клиренсе диализатора: клиренс диализатора по мочеvine K, определенный как по коэффициенту масс-переноса KoA, так и по классическому методу с пробами крови, превышает истинное значение среднего за процедуру клиренса [60], что приводит к ошибкам при определении Kt/V [61]. Кроме того, на величину K существенное влияние оказывает скорость потока диализата [62, 63]. Использование формального UKM требует дополнительного программного обеспечения для экстраполяции величин KoA диализатора, кровотока и потока диализата применительно к исследуемой процедуре.

- Перемещение мочевины между камерами. Однокамерная UKM-модель не оценивает ни последиализный синдром «отдачи» мочевины (PDUR), являющийся результатом выравнивания концентраций между камерами в конце сеанса диализа [64, 65], ни рециркуляцию в сосудистом доступе [66–68]. Как следствие недооценки V , вычисление дозы ГД по однокамерной модели ($spKt/V$) однозначно дает результаты, превышающие эффективную обеспеченную дозу ГД (eKt/V) [44, 64, 65, 69, 70] и действительное значение $nPCR$ [67, 69]. Величина PDUR, измеренная в процентах повышения концентрации мочевины от конца диализа до момента уравнивания, колеблется от 10 до 17% при стандартном ГД [64] до 24% после высокоэффективного ГД (клиренс мочевины – 500 мл/мин) [70], достигая у некоторых пациентов 45% [70]. Среди немногих факторов, позволяющих предсказать высокое значение PDUR – эффективность сеанса диализа (высокий K или высокий Kt/V), прямо влияющая на значение PDUR [65, 69, 70]; а также недостаточная продолжительность сеанса (менее 3 часов), небольшая масса тела пациента [71, 72] или гемодинамическая нестабильность [73]. Различия примерно в 0,2 между $spKt/V$ и eKt/V обнаруживаются уже при стандартном диализе [67]. Эта разница существенно возрастает при высокоэффективном лечении [67, 70, 74].

Для упрощения использования формальной $spUKM$ -модели и устранения ее недостатков предложены следующие подходы:

- Расчет $spUKM$ по двум пробам крови не требует забора пробы перед следующим сеансом, тем не менее недостатки у этой методики такие же, как у $spUKM$ с тремя пробами.
- Модифицированный алгоритм UKM, в котором берется произвольное значение V , а затем оцениваются значения K и G с помощью итераций, позволяет избежать воздействия предполагаемой или измеренной величины K [76]. Однако этот метод может давать ошибочные результаты из-за неточного определения значения V по номограммам или антропометрическим формулам [77].

Другими способами решения проблемы являются методы, предложенные для исключения ошибок, связанных с недооценкой влияния последиализного «синдрома отдачи» мочевины (PDUR):

- Замена концентрации мочевины в конце ГД (C_t) ее равновесным значением (C_e) и оценка произвольного значения V по итерационным (повторяющимся) вычислениям K и G [76] дают эффективное среднее значение K и Kt/V за процедуру [78]. Однако этот метод малоприменим, поскольку требует определения концентрации мочевины через 30 минут после окончания диализа [64].
- Вычисление величины PDUR по интрадиализной пробе, взятой через 70 минут после начала диализа, с использованием уравнения двухкамерной модели [79]. Этот метод требует забора дополнительной пробы. Небольшие ошибки при определении интрадиализной концентрации приводят к большим ошибкам в вычислении C_e [80], при использовании этого метода было показано плохое совпадение его результатов с кинетическим eKt/V [81].

- Другие подходы к решению проблемы включают «время клиренса пациента» [65] (tp), временную константу, определяющуюся сердечно-легочной рециркуляцией и перераспределением мочевины и представляющую время, потребное для очищения всех камер организма при неопределенном клиренсе диализатора; tp , рассчитанное после короткой ГДФ и стандартного ГД, одинаково и составляет приблизительно 35 минут. Истинная доза ГД (eKt/V) может быть вычислена как производное $spKt/V$ и $t/(t + tp)$, где t – продолжительность диализа в минутах. Результаты этого метода совпадают с таковыми при использовании проб, забранных через 60 минут после окончания диализа [65].

Двухкамерная модель

Обе двухкамерные модели – с учетом клеточной мембраны [82] или регионального кровотока [83] – обеспечивают более физиологичное описание кинетики мочевины (и других веществ) [84]. В клеточной модели концентрационное неравновесие между внутри- и внеклеточным пространством в ходе диализа обусловлено ограниченной проницаемостью клеточной мембраны. Модель с региональным кровотоком исходит из теории о задержке диффузии веществ из органов и систем с низкой перфузией в системы с более высокой перфузией. В обоих случаях в результате реэквилибрации, происходящей в конце диализа, наблюдается последиализный «синдром отдачи» мочевины (PDUR) [64, 83]. Клиническое применение многокамерных моделей для вычисления Kt/V требует введения слишком многих параметров [85], некоторые из которых (например, межкамерный клиренс веществ) не поддаются индивидуальной оценке. Поэтому использование таких моделей ограничивается экспериментальными работами.

Сокращенные уравнения

Некоторые упрощенные уравнения, в алгебраической форме приблизительно моделируя дифференциальные уравнения, используемые при кинетическом моделировании мочевины (UKM), позволяют вычислять дозу ГД по пре- и постдиализной концентрации азота мочевины с учетом ультрафильтрации (UF), продолжительности процедуры (t) и последиализного «синдрома отдачи» мочевины – PDUR (более детальный анализ – см. [86]). Среди них:

Логарифмическое вычисление $spKt/V$ также учитывает влияние времени процедуры и объема ультрафильтрации. Для этого уравнения показано хорошее совпадение результатов с результатами кинетического вычисления $spKt/V$ в ранге значений от 0,7 до 2,1 [43, 44]. Этот метод широко используется в клинической практике. Доза ГД, вычисленная в виде $spKt/V$ в больших исследованиях баз данных, четко сочетается с показателями заболеваемости и смертности [47, 49–53, 57, 87]. Поэтому данный метод может рассматриваться как наиболее точная альтернатива вычисления $spKt/V$ в случаях, когда формальное кинетическое моделирование не применимо.

Вычисление eKt/V по показателю $spKt/V$ с использованием уравнения, описывающего двухкамерную модель с региональным кровотоком [88]: этот метод помогает избежать ошибок, свойственных однокамерным моделям, в которых не учитывается последиализного «синдрома отдачи» мочевины – PDUR и соответственно переоценивается доза диализа. Результаты, получаемые при применении этого метода, мало отличаются от результатов кинетического моделирования [44, 81, 89], хотя эта разница более выражена при высокоэффективных процедурах и у пациентов с выраженным «синдромом отдачи» PDUR [67]. Как и в случае $spKt/V$, повышение значений eKt/V , как показателя дозы ГД, сочеталось со снижением риска смерти, по меньшей мере, в двух больших исследованиях [53, 56]. Определение eKt/V – метод, применяемый в исследовании НЕМО, проводимом американским Национальным институтом здоровья, в котором изучается воздействие дозы диализа и проницаемости мембраны на заболеваемость и смертность.

Скорость удаления мочевины (URR). Показано, что показатель URR [90] является предиктором заболеваемости и смертности в гемодиализной популяции [48, 52]. Однако его применение в количественной оценке индивидуальной терапии сопряжено с вариабельностью результатов и существенными ошибками [91–94]. Установлено, что однокамерное выражение не учитывает последиализного «синдрома отдачи» мочевины PDUR, связанного с рециркуляцией и реэквилибрацией, а также влияния ультрафильтрации (UF) и остаточного почечного клиренса. В ранге 0,6–1,3 показана линейная корреляция между URR и $spKt/V$, становящаяся экспоненциальной при $Kt/V > 1,3$ [95]. В результате влияния упомянутых выше факторов при одном и том же URR могут наблюдаться существенные колебания Kt/V , и эта разница становится еще более выраженной при $URR > 65\%$ [91, 96]. Несмотря на простоту, URR является неприемлемым показателем для программирования и оценки диализной терапии, поскольку недостатки этого показателя могут отрицательно повлиять на результаты лечения [91]. Метод корректирования URR с учетом PDUR при использовании уравновешенной постдиализной концентрации мочевины описан [97, 98], но не получил широкого распространения.

Другие методы

Прямая количественная оценка диализа. Этот метод заключается в измерении общей массы мочевины, удаленной во время диализа, путем сбора отработанного диализата. Модель в ее модифицированном варианте (mDQ) [99] позволяет избежать ошибок исходной методики [100] и дает достоверные показатели V и эффективного K в ходе диализа с учетом реэквилибрации. Уравнение масс-баланса, применяемое к интердиализному промежутку, используется для вычисления G (и nPCR). Результаты mDQ близки к данным кинетического моделирования в двухкамерной модели [101]. Однако практическое применение методики ограничено из-за большого объема диализата. Другая методика, основанная на частичном сборе диализата [102, 103] или на заборе двух проб диализата в начале и конце диализа

за [104], упрощает использование mDQ-модели. Эти методы широко не применяются.

Индекс выведения вещества (SRI). SRI [105] – процентное соотношение выведенной за диализ и попавшей в диализат мочевины и содержания мочевины в организме до диализа. Основным преимуществом этого показателя в сравнении с Kt/V является то, что он может использоваться для сравнения различных видов диализа (ГД, ПАПД, АПД), отличающихся частотой и продолжительностью [106]. Кроме того, SRI устраняет влияние рециркуляции – сердечно-легочной и в доступе, неравновесия между камерами, а также не требует использования различных коэффициентов для корректирования частоты лечения. Но даже при том, что SRI – теоретически правильный показатель, используется он редко и его достоверность не проверена в больших исследованиях.

Произведение клиренса мочевины и времени (Kt). При измерении дозы диализа в виде Kt/V или URR отмечены парадоксальные результаты [55], например, повышение риска смерти при максимальных показателях (J-образная кривая [94]). V , как производное статуса питания, сам по себе является показателем, определяющим выживаемость [107], и соотношение Kt и V , то есть двух показателей, обратно и независимо влияющих на смертность, может приводить к ошибочным статистическим выводам. Такие парадоксы могут быть устранены, если показатель Kt/V разделить на два отдельных показателя, влияющих на результаты лечения: доза ГД и масса тела. В ретроспективном анализе большой базы данных в США произведение Kt строго коррелирует с показателем выживаемости само по себе, вне зависимости от приведения показателя к размерам пациента. На основании этих данных было предложено использовать Kt как более четкий показатель дозы ГД [55]. Зависимый от пола минимум смертности, определенный в большом компьютерном перекрестном анализе, составил 40–45 для женщин и 45–50 л за процедуру для мужчин вне зависимости от размеров и поверхности тела пациента [55]. Тем не менее большое продолжительное обсервационное исследование, в котором пациенты были разделены в зависимости от массы тела, не выявило статистических доказательств того, что ассоциация между eKt/V и смертностью изменяется в зависимости от размеров тела пациента. С другой стороны, при любом уровне eKt/V пациенты с большей массой тела отличаются более низкой смертностью в сравнении с пациентами с меньшей массой тела [56], что, возможно, отражает влияние лучшего статуса питания. Однако небольшие размеры тела, обусловленные генетическими факторами, не могут быть дифференцированы от небольшой массы тела, связанной с недостаточным питанием [56]. Поэтому сложные соотношения объема распределения, статуса питания и дозы ГД до сих пор полностью не выяснены.

Устройства для on-line мониторинга эффективности диализа

Технологический прогресс на сегодняшний день достиг многообещающих результатов в разработке ус-

тройств, позволяющих просто и достоверно измерять эффективность ГД.

Определение Kt/V, основанное на измерении проводимости. Этот метод основан на автоматическом определении эффективного ионного диализанса (ID), отражающего эффективный клиренс мочевины (K), и не требует забора проб крови или диализата [108–112]. Метод прост, недорог и является неинвазивным. Однако фактическое соответствие ID и клиренса мочевины в ходе диализа до сих пор не доказано. Кроме того, метод пока не получил широкого распространения.

On-line мониторинг мочевины в отработанном диализате при помощи автоматических сенсоров мочевины был оценен в исследовании с незначительным количеством наблюдений [99, 106]. Исследование диализата, на котором основан этот метод, позволяет избежать трудностей, связанных с оценкой неравновесного распределения мочевины в ходе каждой процедуры.

Комментарии к рекомендации II.1.3

Минимальная предписанная доза

На основании сообщений, доказывающих связь обеспеченной дозы ГД и риска смерти [48, 49, 50–52], большинство опубликованных Рекомендаций по оптимальной практике лечения предлагает минимальные дозы ГД, выраженные в виде spKt/V или URR и средние ожидаемые дозы, позволяющие достичь целевых (табл. 1).

Итальянское Нефрологическое Общество свою рекомендацию дает в виде eKt/V (>1,05) [116].

Влияние повышения дозы ГД свыше установленного уровня

Относительный риск (RR) смерти, как приведенный [52], так и связанный с сопутствующей патологией [48], не снижается при повышении Kt/V > 1,3 или URR > 70%.

Напротив, дальнейшее снижение смертности при повышении дозы диализа предполагалось в других публикациях в общей диализной популяции, где RR не корректировался с учетом сопутствующей патологии [50, 51] и в отобранной группе пациентов с диабетом [49]. Однако в группу пациентов с Kt/V > 1,4 в этих базах данных было включено небольшое количество пациентов, и дискутировался вывод о возможном влиянии небольших размеров группы на полученные результаты [117].

Ощутимо низкий уровень смертности отмечается в Диализном центре Тассэна при проведении продолжительного ГД, когда средний показатель (±SD) spKt/V составляет 1,67 ± 0,41 [118]. Обработка данных по Коксу, включающая 5 переменных, подтвердила, что выжи-

ваемость связана с оптимальным контролем артериального давления и снижением частоты сердечно-сосудистых заболеваний – показатели, которые улучшаются при более четком контроле сухого веса на фоне продолжительного диализа. Анализ также показывает, что улучшения выживаемости не стоит ожидать только лишь при увеличении spKt/V свыше 1,60 [119].

В обзоре литературных данных американской Ассоциации терапевтов-нефрологов (US Renal Physicians Association) сообщается о повышении ожидаемой продолжительности жизни с учетом ее качества (QALE) на ГД при повышении Kt/V до 2,0. Однако рекомендуемый показатель адекватности лечения (Kt/V > 1,2) основан на модели, учитывающей также экономические моменты стратегии повышения эффективности выведения уремических токсинов [120, 121].

Позднее японским Комитетом регистрации пациентов (Japanese Patient Registration Committee) (более 50 000 ГД-пациентов) сообщалось о прогрессивном снижении риска смерти при повышении spKt/V до 1,8 [53]. Когда относительный риск смерти приводился в зависимости от продолжительности сеанса диализа, обработка данных по Коксу подтвердила независимое предиктивное влияние на результаты лечения spKt/V [122] или eKt/V [54] во всем исследованном спектре.

Учитывая возможность статистических ошибок при ретроспективном анализе данных неконтролируемых исследований, а также возможность путаницы в сложных случаях и меняющемся характере данных, вопрос о том, позволяет ли увеличение дозы ГД улучшить результаты лечения, остается нерешенным. Четкий ответ можно получить лишь в больших перспективных контролируемых исследованиях, таких, как исследование НЕМО, сравнивающих два четко определенных уровня дозы лечения [123] (spKt/V 1,32 vs 1,67 или eKt/V 1,05 vs 1,45). Однако давние наблюдения [50, 51, 119] и более свежие сообщения [52, 53, 122] позволяют предположить возможность дальнейшего улучшения результатов лечения при повышении дозы ГД. Рекомендации EBPГ также учитывают тот факт, что осторожная оценка и тщательное отслеживание параметров сеанса диализа (адекватный кровоток, соблюдение времени диализа и т. д.) вместе с применением более эффективных диализаторов, на сегодняшний день доступных по обычным ценам, позволят с легкостью достичь рекомендованной дозы ГД без существенного повышения стоимости лечения.

II.2. КОЛИЧЕСТВЕННОЕ ОПРЕДЕЛЕНИЕ ДОЗЫ ДИАЛИЗА: СРЕДНИЕ МОЛЕКУЛЫ (ММ)

Рекомендация II.2.1

А. β₂-m по своей кинетике является репрезентативным представителем других ММ и пепти-

Таблица 1

Рекомендации относительно spKt/V

	Год	spKt/V		URR (%)	
		мин.	ожидаемый	мин.	ожидаемый
NKF-DOQI [113]	2001	1,2	1,3	65	70
The Renal Association [114]	1997	1,2	1,35–1,4	65	
Canadian Society of Nephrology [115]	1999	1,2		65	

дов со сравнимой массой и может использоваться как маркер таких молекул.
(Уровень доказанности: В)

Рекомендация II.2.2

А. Для повышения выведения ММ должны использоваться синтетические высокопроницаемые мембраны. Другие возможности, такие, как присоединение конвективного компонента или увеличение частоты и продолжительности диализа, должны использоваться для максимального выведения ММ.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации II.2.1

Маркеры ММ

До сих пор не выявлено идентифицирующих молекул, которые могли бы считаться идеальными маркерами уремических токсинов.

Витамин В12. Витамин В12 (1350 Da) – наиболее широко используемый маркер при испытании диализаторов *in vitro* [124], но не применяющийся *in vivo* из-за активного связывания с белками плазмы. Инулин (5200 Da) является даже еще более хорошо исследованным веществом, но его определение требует применения методик, не подходящих для клинической практики.

Гентамицин. Гентамицин (518 Da) [125], офлоксацин (361 Da) [126] и ванкомицин (1448 Da) [127] предложены как маркеры ММ вследствие их подходящей молекулярной массы, минимального связывания с белками плазмы, небольшого объема распределения; однако возможность их использования изучена мало.

β_2 -м. β_2 -м легко определяется в крови. Даже при том, что его интрадиализная кинетика до сих пор точно не определена, транспорт вещества через различные диализные мембраны исследуется широко [128–137]. Он выводится только при использовании высокопроницаемых мембран, которые способны снизить базальную концентрацию β_2 -м на 23–30% в отличие от целлюлозных мембран [129, 138–141]. Использование высокопроницаемых синтетических мембран сочетается со снижением частоты костного амилоидоза [142] и синдрома карпального канала [140, 143, 144].

Методы количественной оценки выведения ММ

Методы, применяющиеся для оценки эффективности диализаторов и диализной программы в отношении выведения ММ-токсинов, имеют существенные недостатки.

Коэффициент выведения. Соотношение финальной и начальной плазменной концентрации за диализ: $R = (1 - C_t/C_o)$ в прошлом использовалось для β_2 -м [130], а в последние годы применяется для вновь выявленных уремических веществ, таких, как пентозидин

[14, 15, 145, 146], гомоцистеин [147, 148], ADMA [35, 37] и р-крезол [149].

При вычислении показателя для β_2 -м предлагается проводить коррекцию с учетом изменения объема распределения в ходе диализа (экстрацеллюлярного пространства) [150].

Это соотношение переоценивает количество удаленного вещества, не учитывая последдиализного синдрома «отдачи». Как теоретически показано на двухкамерной модели [151], отсутствие равновесия концентрации между камерами в ходе диализа и соответственно последдиализная «отдача» зависят от соотношения клиренса диализатора K_d , межкамерного клиренса K_c и объема каждого пространства для данного вещества. По сравнению с мочевиной инулин более эффективно выводится в связи с меньшим перфузируемым объемом (V_p), что отражается более высоким соотношением K_d/V_p . Напротив, инулин выводится медленнее из перфузируемого пространства, чему соответствует более низкое для него соотношение K_c/K_d [151]. В общем случае эти факторы обуславливают более выраженную и продолжительную «отдачу» ММ после диализа в сравнении с малыми молекулами. Кинетика ММ *in vivo* в ходе ГД и после него может непредсказуемо меняться в зависимости от используемого маркера, а также других известных и неизвестных факторов. Скорость и выраженность образования связи с белками [146], выведение веществ-предшественников или снижение ингибирующего воздействия на определенные ферменты [147] могут изменять уровень метаболизма ММ и взаимодействовать с процессами их генерации и выведения. Этим можно объяснить плоский характер последдиализной кривой концентрации, наблюдающийся для пентозидина [146] и гомоцистеина [147], и снижение концентрации ADMA через продолжительное (до 5 часов) время после диализа [35]. Все эти факторы могут непредсказуемо влиять на величину степени снижения вещества как метода количественной оценки выведения ММ.

Средний клиренс β_2 -м за процедуру. Уравнение, основанное на однокамерной модели, предлагается для вычисления клиренса β_2 -м в ходе сеанса диализа [152]. Принимая распределение β_2 -м как внклеточное, не учитывая внедиализный клиренс и генерацию в ходе ГД, уравнение определяет среднее значение клиренса за весь диализ, включая выведение за счет диффузии, ультрафильтрации (UF) и абсорбции:

$$K_{\beta_2\text{-m}} = Q_{uf} [1 - \ln(C_t/C_o) / \ln(1 + Q_{uf} t/V_t)],$$

где C_o , C_t – начальная и конечная концентрация мочевины; t – время диализа в минутах; V_t – конечный объем внклеточного пространства.

Это уравнение, учитывающее время процедуры, ультрафильтрацию (UF) и размер пациента, отличается меньшими недостатками в сравнении с другими методами. Однако поскольку не учитывается влияние последдиализной «отдачи», уравнение существенно переоценивает эффективный клиренс за процедуру. Путем замены концентрации в конце сеанса значением, полученным через 30 и 60 минут после окончания процедуры, можно получить результаты, близкие вычисленным по концентрациям в артериальной и венозной

магистралах [152]. Тем не менее сообщается, что период эквиправности для β_2 -м значительно более продолжителен [135].

Исследование диализата. Вследствие массивной абсорбции большинства ММ на синтетических мембранах прямое определение их количеств в отработанном диализате не является точным методом оценки выведения таких веществ.

Помимо β_2 -м, определение идеального маркера уремической токсичности в ранге средних молекул (ММ) далеко от удовлетворительного состояния. Недостаток знаний о кинетике этих веществ также мешает определению адекватного показателя для отслеживания удаления ММ в ходе диализа и сравнения различных методов лечения и популяций пациентов.

Комментарии к рекомендации II.2.2

Выведение средних молекул (ММ): эффект потока

Частичное выведение веществ, относящихся к малым ММ, достигается диффузией даже при обычном ГД на мембранах из незамещенной целлюлозы. Это было доказано в остром контролируемом исследовании *in vivo* с использованием офлоксацина [126] (361 Da) в качестве идентифицирующего маркера ММ. Коэффициент выведения, равный 82%, обнаружен для концентрации свободного пентозидина (379 Da) в остром контролируемом исследовании с применением купрофановой мембраны [146]. Подобный показатель (~70%) для низкомолекулярных ММ – продуктов ускоренного гликолиза (AGE) наблюдался при сравнении целлюлозных мембран и высокопроницаемых мембран из полисульфона (PS), полиметилметакрилата (PMMA) и полиакрилонитрила (AN69) [145]. Снижение концентрации гомоцистеина на ~30% (135 Da) отмечалось при использовании низкопроницаемых мембран в рандомизированном исследовании, где они сравнивались с низкопроницаемыми и высокопроницаемыми полисульфоновыми мембранами [148]. Коэффициент выведения от 20 до 65% сообщается для ADMA (202 Da) в ходе обычного диализа [34, 37, 153]. В этих исследованиях о времени забора проб не сообщалось. В случаях, когда информация об этом была доступна, отмечалось повышение последиализной концентрации ADMA, за которым следовало ее понижение на 65% в течение 5 часов после окончания диализа [35].

Высокопоточный ГД на высокопроницаемых мембранах обеспечивает более активное выведение больших молекул, это показано для низкомолекулярных продуктов ускоренного гликолиза – AGEs (<6 kDa) и для пептидов AGE (<12 kDa) в остром контролируемом исследовании [154, 155] и для AGE-аполипротеида-B в рандомизированном исследовании для AN69 при сравнении с низкопроницаемыми полисульфоновыми мембранами PS [156]. Значительное снижение триглицеридов и повышение липопротеидов высокой плотности с повышением активности липопротеиновой липазы отмечено как острый эффект высокопоточного диализа на полисульфоновой мембране (PS) и не наблюдалось при использовании целлюлозной мембраны [157].

Дальнейшее расширение молекулярного спектра выводимых веществ отмечается при использовании высокопроницаемых биосовместимых синтетических мембран при гемофильтрации (ГФ) и гемодиофильтрации (ГДФ). Это показано для β_2 -м [130, 136, 158–162], для некоторых AGE [14], для ADMA [163], фракций компонента, таких, как фактор D (24 kDa) [161, 164, 165], фракции Ba (33 kDa) [165], C3a (8,9 kDa), C5a (11 kDa) [166] и для провоспалительных цитокинов – TNF- α (17 kDa) [167, 168], интерлейкина-1 (IL-1, 17 kDa) [167], IL-6 и IL-8 [168].

Механизм, при помощи которого удаляются средние молекулы, зависит от свойств мембраны как таковой. Результаты некоторых исследований подтверждают некоторые общие закономерности [128, 130, 134, 136, 164, 166–172]. Основным механизмом для мембран из AN69 и PMMA – абсорбция [128, 136, 168, 169, 171], в то время как триацетат целлюлозы отличается малой сорбционной способностью, а выведение ММ происходит за счет диффузии [127, 130, 168]. Промежуточное положение занимает полиамид [168], в случае с которым комбинируются диффузия и конвекция при незначительной адсорбционной способности. Полисульфон отличается малой сорбционной способностью, выведение ММ происходит в основном при фильтрации [173]. В общем виде, степень, в которой конвекция усиливает общее выведение веществ, пропорциональна молекулярной массе вещества и скорости фильтрации [160]. Диаметр пор, структура и химические свойства мембраны также играют важную роль [130, 134, 170, 174].

Взаимодействие скорости потока (проницаемости) мембран и биосовместимости

Как упоминалось выше, высокопроницаемые биосовместимые мембраны, использующиеся в конвективных и смешанных методиках, позволяют расширить ранг удаляемых веществ по молекулярной массе. Однако воздействие проницаемости трудно отделить от воздействия биосовместимости. Несмотря на сравнимое выведение при диализе, базальный уровень пентозидина ниже у пациентов, леченных на высокопроницаемых полисульфоновых мембранах в сравнении с другими высокопроницаемыми целлюлозными мембранами, возможно, вследствие менее выраженного окислительного стресса [145]. Высокопроницаемые и низкопроницаемые полисульфоновые мембраны приводили к одинаковому снижению уровня гомоцистеина в 3-месячном исследовании, несмотря на значительно более активное выведение этого вещества при использовании высокопроницаемой мембраны [148]. С другой стороны, существенное снижение уровня гомоцистеина получено при использовании сверхпроницаемого PS и триацетата целлюлозы [175]. Применение низкопроницаемой мембраны из полиамида приводило к более благоприятному соотношению концентраций аргинин/ADMA в сравнении с высокопроницаемым полиамидом при одинаковой диализной программе [163]. Роль проницаемости в улучшении липидного профиля при использовании синтетических мембран [176–179] постулируется некоторыми авторами [178] и ставится под сомнение другими [177]. Как сообщается в результатах одного из последних проспективных ран-

доминированных исследований, использование низкопроницаемых и высокопроницаемых биосовместимых мембран приводит к одинаковым результатам в отношении липидного и липопротеидного профиля [148].

Публикаций относительно долговременного биологического воздействия усиленного выведения продуктов AGE при использовании высокопроницаемых биосовместимых мембран не имеется. Однако четко установлено, что пациенты, леченные с использованием синтетических мембран, отличаются более низким базальным уровнем β_2 -м в сравнении с пациентами, леченными с использованием целлюлозных мембран [129]. Диализ с применением биосовместимых низкопроницаемых мембран вызывает более медленное нарастание плазменной концентрации β_2 -м вне зависимости от сохранности остаточной функции почек [180]. Преддиализная концентрация β_2 -м ниже при лечении высокопоточным диализом и ГДФ в сравнении с обычным ГД на купрофане и низкопроницаемых синтетических мембранах [139]. Плазменные концентрации β_2 -м снижаются еще больше при лечении высокоэффективной ГДФ on-line в сравнении с высокопоточным ГД [161]. Последние два из приведенных исследований указывают на многообещающее влияние скорости потока в отношении выведения β_2 -м. Даже притом, что высокоэффективные методы лечения не способны нормализовать концентрацию β_2 -м [181], ее снижение позволяет уменьшить частоту костного амилоидоза [141, 142] и синдрома карпального канала [140, 143, 144] (обсуждается в разделе III). Длительное использование синтетических мембран ведет к снижению сердечно-сосудистой патологии [182], воспаления, недостаточности питания, а также к улучшению результатов лечения [140, 144, 183–187]. Остается неясным, является ли объяснением таких результатов биосовместимость или высокая проницаемость или оба эти обстоятельства. Данные двух исторических проспективных исследований позволяют предположить, что снижение риска смерти в сочетании с повышенным выведением ММ обеспечивается высокой проницаемостью вне зависимости от воздействия биосовместимости [186, 188].

II.3. ДОЗА ГЕМОДИАЛИЗА И ОСТАТОЧНАЯ ФУНКЦИЯ ПОЧЕК (Kr)

Рекомендация II.3

А. При наличии существенной остаточной функции почек (Kr) необходимая доза ГД может вычисляться с помощью эквивалента почечного клиренса мочевины (EKR). (Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации II.3

В некоторых случаях, особенно при начале диализной терапии, имеется существенная остаточная функция почек. Ее благоприятное воздействие на результаты лечения, а также методики измерения и выражения рассмотрены в разделе I.

Вклад остаточного почечного клиренса в общее выведение мочевины рассчитан Gotch и Keen [190] в виде эквивалента Kt/V по мочеvine – (Kt/VKr) для двух-

разового и трехразового диализа – и добавлен к диализному Kt/V для определения общего фракционного клиренса (KTV):

$$KTV = Kt/V + 5,9 \times Kt/VKr \text{ (для трехразового диализа)}, \\ KTV = Kt/V + 10,1 \times Kt/VKr \text{ (для двухразового диализа)}.$$

Много позже было предложено кинетическое вычисление среднего во времени КТ, производного $spUKM - EKR$ [189]. EKR вычисляется как отношение чистой генерации мочевины (G, мг/мин) к средней во времени концентрации мочевины (TAC, мг/мл). Он определяет средний показатель обеспеченного клиренса мочевины в мл/мин как сумму диализного и остаточного почечного клиренсов. EKR не зависит от типа лечения и программы. На основе соотношений EKR и Kt/V минимальный «адекватный» EKR, нормализованный по объему мочевины, составляет ~15 мл/мин, что соответствует $spKt/V$, равному 1,4, и может быть пересчитан в значение 13 мл/мин для $eKt/V \sim 1,2$.

Соответственно соотношению между EKRc, Kt/V и Krc ($EKRc = 1 + 10 Kt/V + Krc$ для трехразового диализа и $EKRc = 1 + 6,2 Kt/V + Krc$ для двухразового диализа) минимальная диализная доза, выраженная в eKt/V , которая должна быть обеспечена при наличии Kr , варьирующего от 0 до 5 мл/мин, и определяется в соответствии с уравнениями:

$$eKt/V \text{ ГД} = (12 - Krc)/10 \text{ (для трехразового диализа)}, \\ eKt/V \text{ ГД} = (12 - Krc)/6,2 \text{ (для двухразового диализа)},$$

где

Krc (нормализованный к объему мочевины) = $Kr \times 40 / \text{Watson } V$.

Kr может быть высчитан по следующей формуле, предложенной Gotch [190]:

$$Kr = Uvol \times Uurea / [t \times (0,25 \times V^1 urea + 0,75 \times V^2 urea)] \text{ (для трехразового диализа)},$$

$$Kr = Uvol \times Uurea / [t \times (0,16 \times V^1 urea + 0,84 \times V^2 urea)] \text{ (для двухразового диализа)},$$

где

$Uvol$ – объем мочи, собранной между первыми двумя диализами на данной неделе,

$Uurea$ – концентрация мочевины в моче,

t – время сбора мочи,

$V^1 urea$ – концентрация мочевины в крови в начале сбора мочи

(= конец первого за неделю сеанса диализа),

$V^2 urea$ – концентрация мочевины в крови в конце сбора мочи

(= до начала второго диализа на данной неделе).

II.4. МОНИТОРИНГ ЛЕЧЕНИЯ

Рекомендация II.4.1

А. Индексы, используемые для количественной оценки эффективности ГД, зависят от концентрации мочевины в пробах до и после ГД. Поэтому ясно, что забор этих проб должен осуществляться с тщательным соблюдением стандартных методик.

(Уровень доказанности: А)

Рекомендация II.4.2

А. Обеспеченная доза ГД должна проверяться минимум раз в месяц.

(Уровень доказанности: В)

В. Почечная функция может учитываться только при ее ежемесячном измерении одно- временно с определением дозы диализа. Поскольку почечная функция может меняться со временем, устаревшие данные использоваться не должны.

Рекомендация II.4.3

А. Если пациент не может получить адекватную дозу ГД или при большой разнице между предписанной и обеспеченной дозой должен быть предпринят поиск причин такой ситуации.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации II.4.1

Ошибки при заборе проб могут существенно искажать результаты определения дозы ГД. Наблюдения за 15 000 ГД-пациентами в 202 центрах США, участвовавшими в совместном исследовании NKF [191], выявили 5,0% ошибок при заборе преддиализных проб и 8,4–41,6% ошибок при заборе последиализных проб.

Во избежание ошибок необходимо соблюдать следующие рекомендации:

- Начальная проба должна забираться из артериальной иглы, при этом надо избегать возможности разведения крови гепарином или другими растворами, в этом случае Kt/V может недооцениваться.
- Конечная проба должна забираться так, чтобы избежать влияния рециркуляции в доступе, из-за которой концентрация мочевины может быть занижена, а Kt/V переоценен [192]. В конце диализа применяется следующая процедура:
 - установить скорость UF, равную 0;
 - снизить скорость кровотока до 100 мл/мин на 15 секунд. Это оптимальный промежуток времени, необходимый для того, чтобы новая нерезициркулирующая кровь попала в магистраль и артериальный порт;
 - точно через 15 секунд забрать пробу крови из артериального порта, ближайшего к пациенту. В этом случае сохраняется воздействие сердечно-легочной рециркуляции, для вычисления eKt/V должно использоваться первое из двух уравнений, приведенных в рекомендации II.1.2.
- Конечная проба может забираться через 1–2 минуты после снижения скорости кровотока, когда артериовенозный градиент мочевины, связанный с сердечно-легочной рециркуляцией, исчезнет. Этот метод отличается тем преимуществом, что позволяет исключить вариабельность воздействия сердечно-легочной рециркуляции, однако здесь имеется опасность недооценки spKt/V из-за очень раннего эффекта перераспределения мочевины.

- Проба должна забираться через 30 минут после окончания диализа из артериальной иглы после тщательного промывания кровью пациента.

Комментарий к рекомендации II.4.2

Колебания Kt/V от диализа к диализу у стабильных пациентов невелики. Kt/V для оценки эффективности ГД у таких пациентов должен определяться ежемесячно [113]. У нестабильных или не соблюдающих предписания пациентов, когда обеспечение адекватной дозы представляет затруднения или показатели слишком вариабельны, для реальной оценки дозы ГД используется среднее значение, составленное по результатам двух-трех измерений.

Комментарии к рекомендации II.4.3

Почти в 50% диализов достигается Kt/V менее 1,0, не обеспечивая предписанной дозы [194]. Несоблюдение рекомендаций при проведении диализа встречается с частотой от 2 до >50% [195]. В двух специальных исследованиях USRDS (6251 пациент) отсутствие сотрудничества при ГД сочеталось с 5–35% повышением риска неблагоприятного исхода [195].

Факторы, играющие роль в снижении дозы диализа по сравнению с предписанной, многочисленны и часто трудно уловимы [191, 194–197]:

- Неадекватно применяющийся эффективный кровоток и неправильная калибровка насоса крови.
- Снижение скорости кровотока на длительное время (например, при гипотензии).
- Снижение потока диализата.
- Плохая функция диализатора (тромбоз волокон в связи с неадекватной антикоагуляцией, канализация кровотока).
- Дисфункция или рециркуляция в доступе.
- Ошибки при заборе проб.
- Эффективное время лечения менее предписанного.
- Непереносимость процедуры со стороны пациента (гемодинамическая нестабильность, судороги) или несоблюдение рекомендаций.

Детальное обсуждение функции сосудистого доступа и методов выявления и измерения рециркуляции будут приведены в соответствующем разделе.

Если не выявлено возможных технических, процедурных или клинических причин, для повышения эффективности диализа должны быть предприняты следующие меры:

- Повышение скорости кровотока, потока диализата или обоих показателей.
- Применение более эффективного диализатора (поверхность, мембрана).
- Увеличение продолжительности диализа.
- Применение более эффективных методов (высокопоточный ГД, ГДФ, ГФ).

II.5. ПРОГРАММА ДИАЛИЗА**Рекомендация II.5.1**

А. Стандартная доза диализа – трижды в неделю по 4 часа. Даже если стандартная адекват-

**ная доза, выраженная в eKt/V , достигнута, желательно соблюдение минимума недельного времени диализа – 3 раза по 4 часа.
(Уровень доказанности: В)**

Рекомендация II.5.2

А. Время лечения и/или его частота должны быть увеличены у пациентов с гемодинамической нестабильностью и сердечно-сосудистыми проблемами. Подобная стратегия используется у пожилых пациентов, которым свойственны подобные состояния.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендациям II.5.1 и II.5.2

Эффект различных программ диализа с учетом выведения различных веществ

Диализные программы с различной частотой сеансов сравниваются по стандартному индексу Kt/V (std Kt/V) [198], в котором используется отношение генерированной мочевины к пиковой концентрации мочевины, и все диализные дозы соотносятся с таковыми при постоянных методах терапии. Смоделированная доза терапии эквивалентна рекомендованному недельному показателю Kt/V для CAPD и равна 2,0, что соответствует $spKt/V = 1,2$ для 3,5-часового сеанса при трехразовом диализе или $spKt/V = 0,4-0,3$ при ежедневном диализе в зависимости от продолжительности процедуры (2–8 часов) [198].

Чем более частым является интермиттирующий ГД, тем в большей степени он приближается к постоянным методам лечения. При оценке ГД различной частоты и продолжительности в двухкамерной модели с изменяемым объемом [151] показано, что относительно стандартной трехразовой программы ГД:

- ежедневный короткий ГД с такой же общей продолжительностью (в перерасчете на неделю) приводит к умеренному (3–6%) повышению эффективного выведения малых и средних молекул,
- при ежедневном длительном низкопоточном ГД существенно увеличивается эффективное выведение всех веществ,
- при трехразовом длительном низкопоточном ГД наблюдается сравнимое выведение малых молекул и прогрессивное увеличение выведения ММ и β_2 -микроглобулина.

Время процедуры само по себе влияет на выведение веществ, несмотря на то, что показатели Kt/V для мочевины могут быть одинаковыми. Это особенно справедливо для молекул промежуточной величины [199].

Влияние на показатели заболеваемости и смертности

Продолжительность сеанса диализа. Адекватное выведение малых молекул может быть достигнуто при очень короткой (~2–2,5 часа) высокоэффективной высокопоточной процедуре ГД [200, 201].

Небольшой и ограниченный во времени опыт одного диализного центра [202, 203] и сообщения по большим базам данных [48, 52, 204] не показывают существенного влияния продолжительности процедуры на показатели заболеваемости и выживаемости, притом что пациенты получают адекватные дозы ГД ($URR > 65-70\%$ или $Kt/V > 1,3$). Однако предписанное время диализа у большинства пациентов из последних двух исследований находилось в очень узком диапазоне с незначительным количеством сеансов диализа, превышающих по продолжительности 5 часов, поэтому определенные выводы делать невозможно.

Напротив, в других сообщениях предполагается связь продолжительности ГД и риска смерти. Хорошо известно, что большая продолжительность жизни пациентов отмечается в Диализном центре Тассэна. Пациенты диализируются дважды или трижды в неделю с общей продолжительностью 22–24 часа в неделю [118, 119, 205] и отличаются лучшими показателями выживаемости, меньшим числом интрадиализных осложнений и лучшим контролем артериальной гипертензии, чем пациенты в Европе, США и Японии, лечащиеся с обычной продолжительностью диализа. Средний $spKt/V$ существенно выше при продолжительном диализе. Однако эти результаты преимущественно касаются превосходного контроля артериальной гипертензии с минимальным использованием гипотензивных, что обусловлено лучшим удалением избыточной жидкости на фоне медленной UF и сопряжено с соответственным снижением заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистой патологии [206, 207].

Недавно опубликованный анализ большой японской базы данных показал прогрессивное снижение риска смерти ГД-пациентов при повышении продолжительности сеанса диализа свыше 5 часов [53]. Продолжительность диализа до 5,5 часов независимо сочетается с выживаемостью даже после приведения показателя относительного риска смерти (RR) к дозе диализа как по $spKt/V$ [122], так и по eKt/V [54]. Эти находки позволяют предположить, что сокращение времени ГД может сочетаться с повышением риска смерти даже при обеспечении адекватной дозы ГД.

Ежедневный диализ. Длительный медленный ночной ГД проводится 6–7 раз в неделю с продолжительностью 8–10 часов в домашних условиях во время сна. Результаты одного центра, имеющего 3-летний опыт лечения 170 пациентов в месяц [208], дополненный 5-летним опытом [209], воспроизводит результаты Диализного центра Тассэна в отношении самочувствия пациентов, контроля артериального давления при уменьшенной потребности в гипотензивных, снижения частоты интрадиализной гипотензии и сердечно-сосудистых осложнений. Медленный ночной ГД одновременно обеспечивает повышение недельного клиренса ММ [210] и фосфатов, что позволяет добиваться нормофосфатемии без использования фосфат-связывающих препаратов [211].

Короткий/стандартный ежедневный диализ. Длительный опыт одного центра, в котором ежедневный диализ продолжительностью 2–2,5 часа проводился со «стандартной эффективностью» [212, 213], а также ме-

нее объемные наблюдения других центров [214, 215] свидетельствуют в пользу лучшего контроля гипертензии, облегчения выведения избытка жидкости во время диализа, улучшения статуса питания (повышение уровня альбумина и сухого веса) с существенным улучшением самочувствия пациентов. Это может быть проявлением увеличения клиренса малых и средних молекул и меньших пиковых концентраций уремических токсинов. Более интенсивное использование сосудистого доступа не приводит к повышению частоты осложнений и не снижает выживаемость доступа [213]. Схожие заключения сделаны в последних публикациях по ретроспективному сбору данных из 9 центров о 72 пациентах, переведенных со стандартного ГД на ежедневный (1–3 часа 5–7 раз в неделю) на 6 месяцев [216].

Проспективных рандомизированных исследований, сравнивающих результаты различной частоты лечения, до сих пор не проводилось.

Лучшие показатели длительной выживаемости сообщаются группами, практикующими ГД с повышенными дозами и длительностью. Воздействие продолжительности и дозы диализа трудно дифференцировать. Поэтому нельзя сделать заключение, что время диализа как таковое может заменить показатель Kt/V или другие количественные показатели адекватности ГД.

Для подтверждения преимуществ длительного ежедневного диализа, обеспечивающего улучшенное выведение и более низкие плазменные концентрации уремических токсинов с различным размером молекул, необходимы проспективные контролируемые исследования с привлечением большого числа пациентов.

Для сравнения интермиттирующего ГД с различной частотой и постоянных методов лечения необходимо определить единственный индекс, сочетающий оценку эффективности ГД и остаточный почечный клиренс (гипотеза пиковых концентраций [106], стандартный Kt/V [198], эквивалентный почечный клиренс [189]).

Список литературы

- Bergstrom J, Furst P. Uraemic toxins. In: Drukker W, Parsons FM, Maher J, eds. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Martinus Nijhoff, Dordrecht: 1983; 354–390 (C)
- Sargent JA, Gotch FA. The analysis of concentration dependence of uraemic lesions in clinical studies. *Kidney Int* 1975; 7 [Suppl 2]: S35–S44 (B)
- Lim J, Gasson C, Kaji DM. Urea inhibits NaK2Cl cotransport in human erythrocytes. *J Clin Invest* 1995; 96: 2126–2132 (B)
- Baudouin-Legros M, Asdram L, Tondelier D, Paulais M, Anagnostopoulos T. Extracellular urea concentration modulates cAMP production in the mouse MTAL. *Kidney Int* 1996; 50: 26–33 (B)
- Prabhakar SS, Zeballos GA, Montoya-Zavala M, Leonard C. Urea inhibits inducible nitric oxide synthase in macrophage cell line. *Am J Physiol* 1997; 273: C1882–C1888 (B)
- Moeslinger T, Friedl R, Volf I et al. Urea induces macrophage proliferation by inhibition of inducible nitric oxide synthesis. *Kidney Int* 1999; 56: 581–588 (B)
- Floege J, Ehlerding G. Beta-2-microglobulin-associated amyloidosis. *Nephron* 1996; 72: 9–26 (C)
- Jadoul M, Garbar C, Noel H et al. Histological prevalence of beta 2-microglobulin amyloidosis in haemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928–1932 (B)
- Niwa T, Sato M, Katsuzaki T et al. Amyloid beta 2-microglobulin is modified with N epsilon-(carboxymethyl)lysine in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1996; 50: 1303–1309 (B)
- Miyata T, Wada Y, Cai Z et al. Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* 1997; 51: 1170–1181 (B)
- Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S et al. Amyloid beta 2-microglobulin is modified with imidazolone, a novel advanced glycation end product, in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1997; 51: 187–194 (B)
- Miyata T, Inagi R, Iida Y et al. Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of haemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1. *J Clin Invest* 1994; 93: 521–528 (B)
- Hou FF, Chertow GM, Kay J et al. Interaction between beta 2-microglobulin and advanced glycation end products in the development of dialysis related-amyloidosis. *Kidney Int* 1997; 51: 1514–1519 (B)
- Odetti P, Cosso L, Pronzato MA, Dapino D, Gurreri G. Plasma advanced glycosylation end-products in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2110–2113 (B)
- Henle T, Deppisch R, Beck W et al. Advanced glycated end-products (AGE) during haemodialysis treatment: discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compounds. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1968–1975 (B)
- Miyata T, Ueda Y, Shinzato T et al. Accumulation of albumin-linked and free-form pentosidine in the circulation of uraemic patients with end-stage renal failure: renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1198–1206 (B)
- Miyata T, Fu MX, Kurokawa K et al. Autoxidation products of both carbohydrates and lipids are increased in uraemic plasma: is there oxidative stress in uraemia? *Kidney Int* 1998; 54: 1290–1295 (B)
- Imani F, Horii Y, Suthanthiran M et al. Advanced glycosylation end product-specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon gamma: role in tissue remodeling. *J Exp Med* 1993; 178: 2165–2172 (B)
- Bucala R, Tracey KJ, Cerami A. Advanced glycosylation products quench nitric oxide and mediate defective endothelium-dependent vasodilatation in experimental diabetes. *J Clin Invest* 1991; 87: 432–438 (B)
- Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillere-Blandin C et al. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uraemia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304–1313 (B)
- Massry SG, Smogorzewski M. Mechanisms through which parathyroid hormone mediates its deleterious effects on organ function in uraemia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 219–231 (C)
- Cheung AK. Quantitation of dialysis. The importance of membrane and middle molecules. *Blood Purif* 1994; 12: 42–53 (C)
- Horl WH, Haag-Weber M, Georgopoulos A, Block LH. Physicochemical characterization of a polypeptide present in uraemic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87: 6353–6357 (B)
- Haag-Weber M, Mai B, Horl WH. Impaired cellular host defence in peritoneal dialysis by two granulocyte inhibitory proteins. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1769–1773 (B)
- Tschesche H, Kopp C, Horl WH, Hempelmann U. Inhibition of degranulation of polymorphonuclear leukocytes by angiogenin and its tryptic fragment. *J Biol Chem* 1994; 269: 30274–30280 (B)
- Cohen G, Rudnicki M, Horl WH. Isolation of modified ubiquitin as a neutrophil chemotaxis inhibitor from uraemic patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 451–456 (B)
- Cohen G, Haag-Weber M, Mai B, Deicher R, Horl WH. Effect of immunoglobulin light chains from haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis patients on polymorphonuclear leukocyte functions. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1592–1599 (A)
- Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM et al. Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance haemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1689–1696 (B)
- Young GA, Woodrow G, Kendall S et al. Increased plasma leptin fat ratio in patients with chronic renal failure: a cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2318–2323 (B)

30. Asaka M, Iida H, Izumino K, Sasayama S. Depressed natural killer cell activity in uraemia. Evidence for immunosuppressive factor in uraemic sera. *Nephron* 1988; 49: 291–295 (B)
31. De Deyn PP, Macdonald RL. Guanidino compounds that are increased in cerebrospinal fluid and brain of uraemic patients inhibit GABA and glycine responses on mouse neurons in cell culture. *Ann Neurol* 1990; 28: 627–633 (B)
32. Weisensee D, Low-Friedrich I, Riehle M, Bereiter-Hahn J, Schoeppe W. *In vitro* approach to 'uraemic cardiomyopathy' *Nephron* 1993; 65: 392–400 (B)
33. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Endogenous dimethylarginine as an inhibitor of nitric oxide synthesis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992; 20 [Suppl 12]: S60–S62 (B)
34. MacAllister RJ, Rambausek MH, Vallance P *et al.* Concentration of dimethyl-L-arginine in the plasma of patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2449–2452 (B)
35. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM *et al.* Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594–600 (B)
36. Matsuoka H, Itoh S, Kimoto M *et al.* Asymmetrical dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in experimental hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 242–247 (B)
37. Anderstam B, Katzarski K, Bergstrom J. Serum levels of NG, NG-dimethyl-L-arginine, a potential endogenous nitric oxide inhibitor in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1437–1442 (B)
38. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic haemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 475–486 (C)
39. Bostom AG, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52: 10–20 (C)
40. Vanholder R, De Smet R. Pathophysiological effects of uraemic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1815–1823 (C)
41. Daugirdas JT. Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKtV, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 295–304 (B)
42. Sargent JA, Gotch FA. Mathematic modeling of dialysis therapy. *Kidney Int* 1980; 18 [Suppl 10]: S2–S10 (B)
43. Daugirdas JT. Second generation logarithmic estimates of single-pool variable volume KtV: an analysis of error. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1205–1213 (B)
44. Bankhead MM, Toto RD, Star RA. Accuracy of urea removal estimated by kinetic models. *Kidney Int* 1995; 48: 785–793 (B)
45. Gotch FA. Kinetic modeling in haemodialysis. In: Nissenson AR, Fine RN, Gentile DE, eds. *Clinical Dialysis*. Appleton & Lange, Norwalk: 1990; 118–146 (C)
46. Lowrie EG, Laird NM, Parker TF, Sargent JA. Effect of the haemodialysis prescription of patient morbidity: report from the National Cooperative Dialysis Study. *N Engl J Med* 1981; 305: 1176–1181 (B)
47. Acchiardo SR, Hatten KW, Ruvinsky MJ *et al.* Inadequate dialysis increases gross mortality rate. *ASAIO J* 1992; 38: M282–M285 (B)
48. Owen WF Jr, Lew ML, Liu Y, Lowrie EG, Lazarus JM. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing haemodialysis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1001–1006 (B)
49. Collins AJ, Ma JZ, Umen A, Keshaviah P. Urea index and other predictors of haemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 272–282 (B)
50. Hakim RM, Breyer J, Ismail N, Schulman G. Effects of dose of dialysis on morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 661–669 (B)
51. Parker TF III, Husni L, Huang W, Lew N, Lowrie EG. Survival of haemodialysis patients in the United States is improved with a greater quantity of dialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 670–680 (B)
52. Held PJ, Port FK, Wolfe RA *et al.* The dose of haemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550–556 (B)
53. Shinzato T, Nakai S, Akiba T *et al.* Survival in long-term haemodialysis patients: results from the annual survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 884–888 (B)
54. Shinzato T, Nakai S. Do shorter hemodialyses increase the risk of death? *Int J Artif Organs* 1999; 22: 199–201 (C)
55. Lowrie EG, Chertow GM, Lew NL, Lazarus JM, Owen WF. The urea [clearance × dialysis time] product (Kt) as an outcome-based measure of haemodialysis dose. *Kidney Int* 1999; 56: 729–737 (B)
56. Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT *et al.* Body size, dose of haemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 80–88 (B)
57. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK *et al.* Relationship of dose of haemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 557–565 (B)
58. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526–534 (B)
59. Borah M, Shoenfeld P, Gotch FA *et al.* Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy for uraemia. *Kidney Int* 1978; 14: 491–500 (B)
60. Zehnder C, Blumberg A. Influence of dialyser clearance measurement accuracy on haemodialysis prescription based on Kt/V. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 753–757 (B)
61. Saha LK, Van Stone JC. Differences between KT/V measured during dialysis and KT/V predicted from manufacturer clearance data. *Int J Art if Organs* 1992; 15: 465–469 (B)
62. Leypoldt JK, Cheung AK, Agodoa LY *et al.* Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Haemodialysis (HEMO) Study. *Kidney Int* 1997; 51: 2013–2017 (B)
63. Hauk M, Kuhlmann MK, Riegel W, Kohler H. *In vivo* effects of dialysate flow rate on KtV in maintenance haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 105–111 (B)
64. Pedrini LA, Zereik S, Rasmy S. Causes, kinetics and clinical implications of post-haemodialysis urea rebound. *Kidney Int* 1988; 34: 817–824 (B)
65. Tattersall JE, DeTakats D, Chamney P, Greenwood RN, Farrington K. The post-haemodialysis rebound: predicting and quantifying its effect on Kt/V. *Kidney Int* 1996; 50: 2094–2102 (B)
66. Tattersall JE, Chamney P, Aldridge C, Greenwood RN. Recirculation and the post-dialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 75–80 (B)
67. Leblanc M, Charbonneau R, Lalumiere G, Cartier P, Deziel C. Postdialysis urea rebound: determinants and influence on dialysis delivery in chronic haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 253–261 (B)
68. Daugirdas JT, Schneditz D, Leehey DJ. Effect of access recirculation on the modeled urea distribution volume. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 512–518 (B)
69. Flanigan MJ, Fangman J, Lim VS. Quantitating haemodialysis: a comparison of three kinetic models. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 295–302 (B)
70. Abramson F, Gibson S, Barlee V, Bosch JP. Urea kinetic modeling at high urea clearances: implications for clinical practice. *Adv Renal Replace Ther* 1994; 1: 5–14 (B)
71. Evans JH, Smye SW, Brocklebank JT. Mathematical modelling of haemodialysis in children. *Pediatr Nephrol* 1992; 6: 349–353 (B)
72. Smye SW, Evans JH, Will E, Brocklebank JT. Paediatric haemodialysis: estimation of treatment efficiency in the presence of urea rebound. *Clin Phys Physiol Meas* 1992; 13: 51–62 (B)
73. Ronco C, Brendolan A, Crepaldi C, La Greca G. Ultrafiltrations-rates and dialyse hypotension. *Dialyse J* 1992; 40: 8–15 (C)
74. Spiegel DM, Baker PL, Babcock S, Contiguglia R, Klein M. Haemodialysis urea rebound: the effect of increasing dialysis efficiency. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 26–29 (B)
75. Depner TA, Cheer A. Modeling urea kinetics with two vs. three BUN measurements. A critical comparison. *ASAIO Trans* 1989; 35: 499–502 (B)
76. Casin FG, Basile C, Gaudiano V, Lopez T. A modified algorithm of the single pool urea kinetic model. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 214–219 (B)
77. Watson PE, Watson ID, Batt RD. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 27–39 (B)
78. Bosticardo GM, Avalle U, Giacchino F, Alloatti S. Comparison of a modified urea kinetic model direct dialysis quantification and classic urea kinetic modeling. *ASAIO J* 1995; 41: M798–M800 (B)
79. Smye SW, Dunderdale E, Brownridge G, Will E. Estimation of treatment dose in high-efficiency haemodialysis. *Nephron* 1994; 67: 24–29 (B)

80. Smye SW, Tattersall JE, Will EJ. Modeling the postdialysis rebound: the reconciliation of current formulas. *ASAIO J* 1999; 45: 562–567 (B)
81. Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H *et al.* Validation of different methods to calculate Kt/V considering postdialysis rebound. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1928–1933 (B)
82. Sargent JA, Gotch FA. Principles and biophysics of dialysis. In: Maher J, ed. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer Academic, Boston: 1989; 87–143 (C)
83. Schneditz 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 (B)
84. Schneditz D, Fariyike B, Osheroff R, Levin NW. Is intercompartmental urea clearance during haemodialysis a perfusion term? A comparison of two pool urea kinetic models. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1360–1370 (B)
85. Burgelman M, Vanholder R, Fostier H, Ringoir S. Estimation of parameters in a two-pool urea kinetic model for haemodialysis. *Med Engl Phys* 1997; 19: 69–76 (B)
86. Movilli E. Simplified approaches to calculate Kt/V. It's time for agreement. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 24–27 (C)
87. Lowrie EG, Zhu X, Lew NL. 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: S16–S31 (C)
88. Daugirdas JT, Schneditz D. Overestimation of haemodialysis dose depends on dialysis efficiency by regional blood flow but not by conventional two pool urea kinetic analysis. *ASAIO J* 1995; 41: M719–M724 (B)
89. Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA *et al.* Comparison of methods to predict equilibrated Kt/V in the HEMO Pilot Study. *Kidney Int* 1997; 52: 1395–1405 (B)
90. Lowrie EG, Lew NL. The urea reduction ratio (URR): a simple method for evaluating haemodialysis treatment. *Contemp Dial Nephrol* 1991; 12: 11–20 (C)
91. Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC. Accuracy of the urea reduction ratio in predicting dialysis delivery. *Kidney Int* 1995; 47: 319–321 (B)
92. Kessler E, Ritchey NP, Castro F *et al.* Urea reduction ratio and urea kinetic modeling: a mathematical analysis of changing dialysis parameters. *Am J Nephrol* 1998; 18: 471–477 (B)
93. Owen WF Jr, Chertow GM, Lazarus JM, Lowrie EG. Dose of haemodialysis and survival: differences by race and sex. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 1764–1768 (B)
94. Chertow GM, Owen WF, Lazarus JM, Lew NL, Lowrie EG. Exploring the reverse J-shaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int* 1999; 56: 1872–1878 (B)
95. Basile C, Casino F, Lopez T. Percent reduction in blood urea concentration during dialysis estimates KtV in a simple and accurate way. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 40–45 (B)
96. De Oreo P, Hamburger R. Urea reduction ratio is not a consistent predictor of KtV. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 597 (B)
97. Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Accuracy of KtV estimations in high-flux haemodiafiltration using per cent reduction of urea: incorporation of urea rebound. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 149–153 (B)
98. Maduell F, Garcia-Valdecasas J, Garcia H *et al.* Urea reduction ratio considering urea rebound. *Nephron* 1998; 78: 143–147 (B)
99. Depner TA, Keshaviah PR, Ebben JP *et al.* Multicenter clinical validation of an on-line monitor of dialysis adequacy. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 464–471 (A)
100. Malchesky R, Ellis P, Nosse C, Magnusson M, Lankhorst B, Nakamoto S. Direct quantification of dialysis. *Dial Transplant* 1982; 11: 42–49 (B)
101. Gabriel JP, Fellay G, Descombes E. Urea kinetic modeling: an *in vitro* and *in vivo* comparative study. *Kidney Int* 1994; 46: 789–796 (B)
102. Ing TS, Yu AW, Wong FK *et al.* Collection of a representative fraction of total spent hemodialysate. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 810–812 (B)
103. Argiles A, Ficheux A, Thomas M *et al.* Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int* 1997; 52: 530–537 (B)
104. Raj DS, Tobe S, Saiphoo C, Manuel MA. Quantitating dialysis using two dialysate samples: a simple, practical and accurate approach for evaluating urea kinetics. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 422–427 (B)
105. Keshaviah P, Star RA. A new approach to dialysis quantification: an adequacy index based on solute removal. *Semin Dial* 1994; 7: 85–90 (C)
106. Keshaviah P. The solute removal index – a unified basis for comparing disparate therapies. *Perit Dial Int* 1995; 15: 101–104 (B)
107. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance haemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136–1148 (B)
108. Petitclerc T, Goux N, Reynier AL, Bene B. A model for non-invasive estimation of *in vivo* dialyzer performances and patient's conductivity during haemodialysis. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 585–591 (B)
109. Polaschegg HD. Automatic, noninvasive intradialytic clearance measurement. *Int J Artif Organs* 1993; 16: 185–191 (B)
110. Petitclerc T, Bene B, Jacobs C, Jaudon MC, Goux N. Non-invasive monitoring of effective dialysis dose delivered to the haemodialysis patient. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 212–216 (B)
111. Manzoni C, Di Filippo S, Corti M, Locatelli F. Ionic dialysance as a method for the on-line monitoring of delivered dialysis without blood sampling. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2023–2030 (B)
112. Di Filippo S, Andrucci S, Manzoni C, Corti M, Locatelli F. On-line assessment of delivered dialysis dose. *Kidney Int* 1998; 54: 263–267 (B)
113. Haemodialysis Adequacy Work Group. NKF-DOQI clinical practice guidelines for haemodialysis adequacy, 2000 update. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: S15–S55 (C)
114. The Renal Association. Recommended standards for haemodialysis. Royal College of Physicians of London. Treatment of adult patients with renal failure. Recommended standards and audit measure. 1997; 17–29 (C)
115. The Canadian Society of Nephrology. Clinical practice guidelines the delivery of haemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: S306–S310 (C)
116. Società Italiana di Nefrologia. Linee Guida sulla quantificazione della dose dialitica. *Giornale Ital Nefrol* 1999; 16: 22–26 (C)
117. Gotch FA, Levin NW, Port FK, Wolfe RA, Uehlinger DE. 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 (B)
118. Charra B, Caemard E, Ruffet M *et al.* Survival as an index of adequacy of dialysis. *Kidney Int* 1992; 41: 1286–1291 (B)
119. Charra B, Caemard E, Chazot C *et al.* Dose of dialysis: what index? *Blood Purif* 1992; 10: 13–21 (B)
120. Hornberger JC. The haemodialysis prescription and cost effectiveness. Renal Physicians Association Working Committee on Clinical Guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1021–1027 (C)
121. Hornberger JC. The haemodialysis prescription and quality-adjusted life expectancy. Renal Physicians Association Working Committee on clinical guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1004–1020 (C)
122. The Patient Registry Committee. Report of the Japanese Society of Nephrology. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of Dec. 31, 1997). 1998; 372–412 (C)
123. Depner T, Beck G, Daugirdas J, Kusek J, Eknayan G. Lessons from the Haemodialysis (HEMO) Study: an improved measure of the actual haemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 142–149 (B)
124. Babb AL, Farrell PC, Uvelli DA, Scribner BH. Hemodialyzer evaluation by examination of solute molecular spectra. *ASAIO Trans* 1972; 18: 98–105, 122 (B)
125. Agarwal R, Cronin RE. Heterogeneity in gentamicin clearance between high-efficiency hemodialyzers. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 47–51 (A)
126. Thalhammer F, Kletzmayer J, El M I *et al.* Ofloxacin clearance during haemodialysis: a comparison of polysulfone and cellulose acetate hemodialyzers. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 642–645 (B)
127. Scott MK, Mueller BA, Clark WR. Vancomycin mass transfer characteristics of high-flux cellulose dialyzers. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2647–2653 (B)
128. Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA. Studies on the ability of haemodialysis membranes to induce, bind, and clear human interleukin-1. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 76–86 (B)

129. Zingraff J, Beyne P, Urena P *et al.* Influence of haemodialysis membranes on beta 2-microglobulin kinetics: *in vivo* and *in vitro* studies. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 284–290 (B)
130. Floege J, Granolleras C, Deschodt G *et al.* High-flux synthetic versus cellulosic membranes for beta 2-microglobulin removal during haemodialysis, haemodiafiltration and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 653–657 (B)
131. Gotch FA, Levin NW, Zasuwa G, Tayeb J. Kinetics of beta 2-microglobulin in haemodialysis. *Contrib Nephrol* 1989; 132–138 (B)
132. Maeda K, Shinzato T, Ota T *et al.* Beta-2-microglobulin generation rate and clearance rate in maintenance haemodialysis patients. *Nephron* 1990; 56: 118–125 (B)
133. Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K. Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1991; 39: 909–919 (B)
134. Ronco C, Heifetz A, Fox K *et al.* Beta 2-microglobulin removal by synthetic dialysis membranes. Mechanisms and kinetics of the molecule. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 136–143 (B)
135. Yasuhiro I, Eiichi N, Mineo O *et al.* Removal of serum beta-2 microglobulin using high-performance membranes and analysis of changes in serum BMG levels after dialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 228–232 (B)
136. Chanard J, Caudwell V, Valeire J *et al.* Kinetics of 131I-beta2 microglobulin in haemodialysis patients: assessment using total body counting. *Artif Organs* 1998; 22: 574–580 (B)
137. Leyboldt JK, Cheung AK, Deeter RB. Rebound kinetics of beta 2-microglobulin after haemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1571–1577 (B)
138. Mrowka C, Schiffl H. Comparative evaluation of beta 2-microglobulin removal by different hemodialysis membranes: a six-year follow-up. *Nephron* 1993; 63: 368–369 (B)
139. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli B *et al.* Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. The Italian Cooperative Dialysis Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 1293–1302 (B)
140. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S *et al.* Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of haemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096–1101 (B)
141. Van Ypersele DS, Jadoul M, Malghem J, Maldague B, Jamart J. Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. The Working Party on Dialysis Amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012–1019 (B)
142. Van Ypersele DS. Beta 2-microglobulin amyloidosis: effect of ESRF treatment modality and dialysis membrane type. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 147–149 (C)
143. Hakim RM. Influence of high-flux biocompatible membrane on carpal tunnel syndrome and mortality. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 338–340 (C)
144. Locatelli F, Marcelli D, Conte F *et al.* Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 1999; 55: 286–293 (B)
145. Jadoul M, Ueda Y, Yasuda Y *et al.* Influence of haemodialysis membrane type on pentosidine plasma level, a marker of 'carbonyl stress'. *Kidney Int* 1999; 55: 2487–2492 (B)
146. Miyata T, Ueda Y, Yoshida A *et al.* Clearance of pentosidine, an advanced glycation end product, by different modalities of renal replacement therapy. *Kidney Int* 1997; 51: 880–887 (B)
147. Arnadottir M, Berg AL, Hegbrant J, Hultberg B. Influence of haemodialysis on plasma total homocysteine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 142–146 (B)
148. House A A, Wells GA, Donnelly JG, Nadler SP, Hebert PC. Randomized trial of high-flux vs low-flux haemodialysis: effects on homocysteine and lipids. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1029–1034 (A)
149. Lesaffer G, De Smet R, Lameire N *et al.* Intradialytic removal of protein-bound uraemic toxins: role of solute characteristics and of dialyser membrane. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 50–57 (B)
150. Bergstrom J, Wehle B. No change in corrected beta 2-microglobulin concentration after cuprophane haemodialysis [letter]. *Lancet* 1987; 1: 628–629 (C)
151. Clark WR, Leyboldt JK, Henderson LW *et al.* Quantifying the effect of changes in the haemodialysis prescription on effective solute removal with a mathematical model. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 601–609 (B)
152. Leyboldt JK, Cheung AK, Deeter RB. Single compartment models for evaluating beta 2-microglobulin clearance during haemodialysis. *ASAIO J* 1997; 43: 904–909 (B)
153. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS *et al.* Indices of activity of the nitric oxide system in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 228–234 (A)
154. Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ *et al.* Reactive glycosylation end-products in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* 1994; 343: 1519–1522 (B)
155. Gerdemann A, Lemke HD, Nothdurft A *et al.* Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 276–283 (B)
156. Fishbane S, Bucala R, Pereira BJ, Founds H, Vlassara H. Reduction of plasma apolipoprotein-B by effective removal of circulating glycation derivatives in uraemia. *Kidney Int* 1997; 52: 1645–1650 (A)
157. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ, Levin NW. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1409–1415 (B)
158. Kerr PB, Argiles A, Flavie JL, Canaud B, Mion CM. Comparison of haemodialysis and haemodiafiltration: a long-term longitudinal study. *Kidney Int* 1992; 41: 1035–1040 (B)
159. Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, Tiess M, Mueller W. On-line haemodiafiltration with pre- and postdilution: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 81–90 (B)
160. Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P. Remarkable removal of beta 2-microglobulin by on-line haemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1998; 18: 105–108 (B)
161. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line haemodiafiltration and high-flux haemodialysis: a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2344–2350 (A)
162. Pedrini LA, De Cristofano V, Pagliari B, Sama F. Mixed predilution and postdilution online haemodiafiltration compared with the traditional infusion modes. *Kidney Int* 2000; 58: 2155–2165 (B)
163. Schroder M, Riedel E, Beck W, Deppisch RM, Pommer W. Increased reduction of dimethylarginines and lowered inter-dialytic blood pressure by the use of biocompatible membranes. *Kidney Int* 2001; 59: 19–24 (B)
164. Pascual M, Schifferli JA. Adsorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 1993; 43: 903–911 (B)
165. Kaiser JP, Oppermann M, Gotze O *et al.* Significant reduction of factor D and immunosuppressive complement fragment Ba by haemofiltration. *Blood Purif* 1995; 13: 314–321 (B)
166. Jorstad S, Smeby LC, Balstad T, Wideroe TE. Generation and removal of anaphylatoxins during haemofiltration with five different membranes. *Blood Purif* 1988; 6: 325–335 (B)
167. Goldfarb S, Golper TA. Proinflammatory cytokines and haemofiltration membranes. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 228–232 (B)
168. Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution haemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261–268 (B)
169. Barrera J, Janssen EM, Demacker PN, Wetzels JF, van der Meer JW. Removal of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor from human plasma by *in vitro* dialysis with polyacrylonitrile membranes. *Lymphokine Cytokine Res* 1992; 11: 99–104 (B)
170. Kim ST. Characteristics of protein removal in haemodiafiltration. *Contrib Nephrol* 1994; 108: 23–37 (B)
171. Fujimori A, Naito H, Miyazaki T. Adsorption of complement, cytokines, and proteins by different dialysis membrane materials: evaluation by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Artif Organs* 1998; 22: 1014–1017 (B)
172. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in haemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 2005–2015 (C)
173. Rockel A, Hertel J, Fiegel P *et al.* Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter. *Kidney Int* 1986; 30: 429–432 (B)
174. Morti SM, Zydney AL. Protein-membrane interactions during haemodialysis: effects on solute transport. *ASAIO J* 1998; 44: 319–326 (B)

175. Van Telligen A, Grooteman MP, Bartels PC *et al.* Long-term reduction of plasma homocysteine levels by super-flux dialyzers in haemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 342–347 (B)
176. Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high-flux haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 361–366 (B)
177. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ *et al.* High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1703–1708 (B)
178. Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Levin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 104–107 (A)
179. Kimak E, Solski J, Janicka L, Wojtyasiak B, Zagojska M. Effect of dialysis membranes on lipoprotein profile of serum in haemodialysed patients. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 789–798 (B)
180. Hakim RM, Wingard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF III. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta 2-microglobulin levels in chronic haemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 472–478 (A)
181. Canaud B, Assounga A, Kerr P, Aznar R, Mion C. Failure of a daily haemofiltration programme using a highly permeable membrane to return beta 2-microglobulin concentrations to normal in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 924–930 (B)
182. Churchill DN, Taylor DW, Tomlinson CW *et al.* Effect of high-flux haemodialysis on cardiac structure and function among patients with end-stage renal failure. *Nephron* 1993; 65: 573–577 (A)
183. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1227–1237 (B)
184. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC *et al.* Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic haemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 566–570 (B)
185. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC *et al.* Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1–10 (B)
186. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE *et al.* Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic haemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 349–355 (B)
187. Woods HF, Nandakumar M. Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 36–42 (B)
188. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE *et al.* Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS dialysis morbidity and mortality study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 276–286 (B)
189. Casino FG, Lopez T. The equivalent renal urea clearance: a new parameter to assess dialysis dose. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1574–1581 (B)
190. Gotch FA, Keen M. Care of the patient on haemodialysis. In: Cogan MG, Garovoy MR, eds. *Introduction to Dialysis*. Churchill Livingstone, New York: 1985; 73–143 (C)
191. Beto JA, Bansal VK, Ing TS, Daugirdas JT. Variation in blood sample collection for determination of haemodialysis adequacy. Council on Renal Nutrition National Research Question Collaborative Study Group. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 135–141 (B)
192. Priester-Coary A, Daugirdas JT. A recommended technique for obtaining the post-dialysis BUN. *Semin Dial* 1997; 10: 23–25 (C)
193. Kloppenburg WD, Stegeman CA, Hooyschuur M *et al.* Assessing dialysis adequacy and dietary intake in the individual haemodialysis patient. *Kidney Int* 1999; 55: 1961–1969 (B)
194. Delmez JA, Windus DW. Impaired delivery of dialysis: diagnosis and correction. *Am J Nephrol* 1996; 16: 29–34 (C)
195. Leggat JE Jr, Orzol SM, Hulbert-Shearon TE *et al.* Non compliance in haemodialysis: predictors and survival analysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 139–145 (B)
196. Coyne DW, Delmez J, Spence G, Windus DW. Impaired delivery of haemodialysis prescriptions: an analysis of causes and an approach to evaluation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1315–1318 (B)
197. Sehgal AR, Snow RJ, Singer ME *et al.* Barriers to adequate delivery of haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 593–601 (B)
198. Gotch FA. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 6]: 10–14 (C)
199. Johnsson E, Attman PO, Samuelsson O, Haraldsson B. Improved clearance of iohexol with longer haemodialysis despite similar Kt/V for urea. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2407–2412 (B)
200. von Albertini B, Miller JH, Gardner PW, Shinaberger JH. High-flux haemodiafiltration: under six hour/week treatment. *ASAIO Trans* 1984; 30: 227–231 (B)
201. Collins A, Ilstrup K, Hanson G, Berkseth R, Keshaviah P. Rapid high-efficiency haemodialysis. *Artif Organs* 1986; 10: 185–188 (B)
202. Capelli JP, Kushner H, Camiscioli T, Chen SM, Stuccio-White NM. Factors affecting survival of haemodialysis patients utilizing urea kinetic modeling. A critical appraisal of shortening dialysis times. *Am J Nephrol* 1992; 12: 212–223 (B)
203. Dumler F, Stalla K, Mohini R, Zasuwa G, Levin NW. Clinical experience with short-time haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 49–56 (B)
204. Collins AJ, Kjellstrand CM. Shortening of the haemodialysis procedure and mortality in «healthy» dialysis patients. *ASAIO Trans* 1990; 36: M145–M148 (B)
205. Laurent G, Charra B. The results of an 8 h thrice weekly haemodialysis schedule. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 6]: 125–131 (B)
206. Charra B, Calemard M, Laurent G. Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 35–44 (C)
207. Charra B, Laurent G, Chazot C *et al.* Haemodialysis trends in time, 1989 to 1998, independent of dose and outcome. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S63–S70 (C)
208. Pierratos A, Ouwendyk M, Francoeur R *et al.* Nocturnal haemodialysis: three-year experience. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 859–868 (B)
209. Pierratos A. Nocturnal home haemodialysis: an update on a 5-year experience. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2835–2840 (B)
210. Mucsi I, Hercz G, Uldall R *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal haemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399–1404 (B)
211. Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Beta 2-microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 58–64 (B)
212. Buoncristiani U, Quintaliani G, Cozzari M, Giombini L, Ragaio M. Daily dialysis: long-term clinical metabolic results. *Kidney Int Suppl* 1988; 24: S137–S140 (B)
213. Buoncristiani U. Fifteen years of clinical experience with daily haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 6]: 148–151 (B)
214. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2853–2860 (B)
215. Traeger J, Sibai-Galland R, Delawari E, Arkouche W. Daily versus standard haemodialysis: one year experience. *Artif Organs* 1998; 22: 558–563 (B)
216. Woods JD, Port FK, Orzol S *et al.* Clinical and biochemical correlates of starting «daily» haemodialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 2467–2476 (B)

РАЗДЕЛ III. Биосовместимость

Введение

Гемодиализ по определению означает транспорт крови, содержащей уремические токсины, через полупроницаемую мембрану, где эти токсины удаляются, что приводит к снижению выраженности симптома и негативных последствий уремического синдрома. Такие диализные мембраны, а также транспорт крови через систему экстракорпоральной циркуляции могут провоцировать многочисленные биохимические и биологические реакции. Эти реакции могут быть ответственны за развитие неблагоприятных клинических осложнений. Если система диализа полностью инертна, то есть отсутствуют биохимические, физиологические и клинические реакции при контакте органов, тканей или жидкостей организма с инородным материалом или искусственным органом, то применяется термин «биосовместимый». На практике полностью биосовместимых систем не существует. Термин «бионесовместимый» имеет противоположное значение. К проявлениям бионесовместимости относятся многочисленные типы реакций, такие, как активация комплемента и лейкоцитов, коагуляция, аллергические и гемодинамические реакции, адсорбция, реакции на диализат, напряжение сдвига, выщелачивание. Поскольку коагуляция и реакции на диализат рассматриваются в других рекомендациях (см. разделы IV и V), в данном разделе рассмотрены остальные проблемы. Как следует из изложенного выше и если не указывается другой смысл, биосовместимость определяется как отсутствие активации комплемента, лейкоцитов, иммунной системы после контакта крови с диализатором, поэтому большая часть данного раздела будет посвящена этим проблемам.

Для обеспечения выведения веществ при диализе разработано много типов диализных мембран. *Целлюлозные* диализные мембраны характеризуются тем, что вырабатываются из основанного на целлюлозе природного материала, получаемого из хлопкового пуха. Целлюлозные материалы могут быть представлены *немодифицированной* и *модифицированной* целлюлозой. В немодифицированной целлюлозе гидроксильные группы (считающиеся ответственными за активацию комплемента) не замещены или замещены недостаточно для снижения степени активации комплемента. Наиболее распространенными мембранами из немодифицированной целлюлозы являются купрофан и ацетат целлюлозы. В модифицированной целлюлозе гидроксильные группы замещены с целью достаточного снижения активации комплемента. Наиболее распространены гемофан и триацетат целлюлозы.

Синтетические диализные мембраны состоят из неприродных синтетических полимеров. Наиболее распространены полиакрилонитрил, AN69, полисульфон, поликарбонат, полиамид, полиметилметакрилат.

Существуют определенные трудности при разграничении так называемой биосовместимости данной мембраны и других ее характеристик, таких, как способность выводить большие уремические молекулы или способность задерживать загрязнения, содержащиеся

в диализате. Многие диализаторы, обсуждаемые в последующих рекомендациях, одновременно более биосовместимы, более проницаемы для больших молекул и более стойки к загрязнениям диализата. Следовательно, не всегда возможно четко разграничить различное влияние этих характеристик. Выведение веществ и загрязнение диализата рассматриваются в других разделах (см. разделы II и IV). Коль скоро все характеристики диализатора могут вносить вклад в биохимические и клинические результаты его применения, рекомендации, приведенные в данном разделе, могут иногда относиться к свойствам мембраны в целом, а не только к характеристике биосовместимости как таковой.

III.1. БИОХИМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК СЛЕДСТВИЕ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ЛЕЙКОЦИТОВ

Рекомендация III.1

А. Необходимо использовать диализные мембраны с наименее выраженной способностью активации комплемента и лейкоцитов. Применение диализных мембран, которые индуцируют выраженную активацию комплемента и лейкоцитов, воспалительные реакции и/или притупляют реакцию лейкоцитов на стимуляцию, необходимо избегать.

(Уровень доказанности: B)

Комментарии к рекомендации III.1

Вслед за влиянием мембран на основные иммунные реакции и иммунный ответ на стимуляцию необходимо рассмотреть также способность некоторых мембран адсорбировать молекулы с негативными патофизиологическими свойствами.

Базовый иммунный ответ

Интрадиализная активация иммунитета. Некоторые диализные мембраны вызывают активацию элементов иммунной системы, вызывающих воспалительные реакции и/или принимающих участие в продукции белков острой фазы. Воспалительные реакции проявляются активацией комплемента [1–23], продукцией терминального комплекса комплемента [7, 15, 24, 25] и экспрессией рецепторов комплемента [26, 27], повышением окислительного метаболизма фагоцитов [5, 11, 16, 19, 23, 26, 28–31], экспрессией молекул адгезии [1, 3, 11, 19, 21, 22, 26, 32–35], агрегацией или адгезией лейкоцитов на диализной мембране [36–39], продукцией, транскрипцией и экспрессией рецепторов цитокинов [8, 10, 21, 27, 40–56], дегрануляцией нейтрофилов и высвобождением эластаз [7, 20, 57, 58], высвобождением или генерацией гуморальных факторов или мессенджеров перечисленных выше факторов [20, 38, 41, 59–64], апоптозом [36, 65] и активацией других клеточных систем помимо гранулоцитов или моноцитов, например тромбоцитов [60, 66, 67], естественных клеток-кил-

леров [68, 69] и лимфоцитов [44, 62]. Важно отметить, что многие из перечисленных выше работ полностью или частично основаны на экспериментах *in vitro* или *ex vivo* [2, 10, 11, 16, 23, 25, 30, 35, 36, 38, 50–52, 57, 62].

Самым непосредственным следствием активации комплемента и лейкоцитов являются лейкопения, обусловленная внутрилегочной секвестрацией лейкоцитов [1, 3, 4, 11, 33, 34].

Некоторые исследования, посвященные продукции цитокинов [45, 50, 51, 70, 71], функциональной активности естественных клеток-киллеров [68, 69, 72] и продукции свободных радикалов фагоцитами [14], показали индукцию системного воспалительного ответа. Однако эти находки ограничиваются небольшим числом исследований. Кроме того, отсутствие системного ответа не исключает локальной активации в диализаторе.

Различия между мембранами. Наиболее выраженная и быстрая активация комплемента и лейкоцитов показана при использовании так называемых немодифицированных целлюлозных мембран, в то время как при использовании модифицированной целлюлозы и синтетических мембран этот ответ не столь выражен [2, 3, 5, 8–10, 12, 16, 19–23, 25–27, 30–32, 34–36, 38, 42, 43, 46, 48, 52–54, 58, 60–63, 66, 72–74]. В некоторых исследованиях, однако, не обнаружено более выраженного провоспалительного ответа при применении немодифицированной целлюлозы в сравнении с остальными мембранами [13, 22, 45, 47, 50, 70, 71, 75]. Эти исследования сконцентрированы в основном на продукции цитокинов [13, 45, 50, 70, 71].

Не все целлюлозные мембраны индуцируют одинаково выраженную активацию комплемента и/или воспалительный ответ, так же как не все синтетические мембраны проявляют инертность по отношению к системе комплемента и воспаления [7, 12, 16, 17, 20, 21, 24, 47, 58, 62, 76]. Даже так называемые биосовместимые мембраны с незначительной в сравнении с целлюлозными способностью активировать комплемент могут вызывать некоторую диализную лейкопению [5, 12, 16, 17, 21, 30, 32, 75, 77, 78] или воспалительные реакции [79].

Различия между мембранами в отношении их способности к индукции воспалительного ответа не всегда являются следствием различной степени стимуляции, но могут быть следствием наличия или отсутствия у мембран способности к выведению и/или адсорбции воспалительных агентов [2, 40, 49, 80, 81]. Мембрана AN69 является более мощным активатором комплемента, чем немодифицированная целлюлоза, но этот эффект нейтрализуется, по меньшей мере, на системном уровне высокой по отношению к активированному комплементу адсорбционной способностью AN69 [82].

Факторы, не связанные с мембраной. В развитие элементов воспалительного ответа могут вносить вклад не только диализные мембраны, но также и частицы, высвобождающиеся из системы экстракорпоральной циркуляции (например, из магистралей) [83], способ стерилизации [84], а также скорость кровотока и адекватность диализа [85]. Наиболее важным моментом является возможность суммирования воспалительных ответов, развивающихся под воздействием мембраны

и диализата [8, 13, 15] (для более детального рассмотрения – см. раздел IV).

Индукция белков острой фазы. Не только воспалительный ответ, но также и продукция белков острой фазы как маркер воспаления определяется мембранами, активирующими комплемент [13, 56, 73, 86–88]. Такая индукция не происходит под воздействием более биосовместимых мембран [56, 86]. Этот тип воспалительного ответа может влиять на клинические результаты лечения [47, 89–93] (для более детального рассмотрения – см. раздел VII).

Стимулированный иммунный ответ

Притупление интрадиализного ответа. Лейкоциты, получаемые от диализных пациентов в ходе диализа с использованием мембран, активирующих комплемент, отличаются притуплением ответа на стимуляцию [5, 14, 28–30, 32, 44, 53, 54, 62, 94–100]. Все эти исследования были выполнены *in vitro* или *ex vivo*. Постоянное использование мембран, активирующих комплемент, влияет также и на долговременную функцию лейкоцитов [97]. В некоторых исследованиях показано, напротив, усиление ответа на стимуляцию при лечении на мембранах, более интенсивно активирующих комплемент [14, 23, 43, 48].

Известные стимуляторы. Истинные инфекционные агенты, такие, как *Staph A*, исследовались редко [29, 97]. В большинстве исследований изучались неинфекционные стимуляторы, предположительно влияющие на лейкоциты подобно инфекционным агентам, например частицы латекса [30, 99], зимозан [30, 95, 99], эритроциты, покрытые IgG [95], или агрегировавшие под воздействием тепла иммуноглобулины [95], или гуморальные факторы, такие, как формил-лейцин-метионин-фенилаланин (f-MLP) [28, 30, 96, 99], РМА [32, 99], фитогемагглютинин (РНА) [44, 53, 100], или экзогенный C5a [28].

Удаление адсорбцией

Положительные адсорбционные процессы. Адсорбция на диализной мембране – второстепенное явление, связанное с проблемой биосовместимости. Важно отметить, что многие молекулы с негативным патофизиологическим воздействием, такие, как β 2-микроглобулин (β 2-m) или факторы комплемента, подвергаются адсорбции. Это особенно важно для многих мембран с низкой системной активностью по отношению к комплементу. При условии, что такая мембрана не адсорбирует веществ, оказывающих благотворное влияние на состояние пациента, адсорбционную способность можно рассматривать как положительное свойство.

Некоторые мембраны с низкой системной способностью к активации комплемента адсорбируют вещества с патофизиологической активностью [2, 49, 80–82, 101–107]. Примером тому – адсорбция IL-1 на AN69, полиметилметакрилате и триацетате целлюлозы [49, 101, 107], TNF на AN69, полиамиде, триацетате целлюлозы, полиметилметакрилате и полисульфоне (F60) [101, 103, 107], низкомолекулярных белков на полиметилметакрилате, EVAL, полисульфоне (F60) [102], IL-6 на

AN69, полиамиде, триацетате целлюлозы, полиметилметакрилате и полисульфоне (F60) [103, 107], PL-8 на AN69, полиамиде и триацетате целлюлозы [103], β 2-м на полисульфоне, AN69, полиамиде, PMMA и поликарбонате [103, 104, 106], C3a и C5a на ацетате целлюлозы, триацетате целлюлозы, AN69 и полиметилметакрилате [2, 80, 82, 107] и фактора комплемента D на AN69 [81].

К мембранам с чрезвычайно высокой сорбционной способностью относятся PMMA и AN69 [102, 104, 108]. Мембраны с промежуточной сорбционной способностью – полиамид и полисульфон [102–104, 108]. Хотя такая способность непосредственно влияет на показатели биосовместимости, она может рассматриваться как положительное свойство [105, 108].

Купрофан адсорбирует относительно малые количества β 2-м [104, 106], C5a [2, 28] и C3a [2].

Негативные адсорбционные процессы. Адсорбция на поверхности мембраны может снижать коэффициент просеивания и клиренс высокомолекулярных соединений ($>10\,000$ Da) в ходе диализа [109, 110]. Процессы адсорбции также могут приводить к удалению полезных веществ, таких, как эритропоэтин [111]. Активная адсорбция эритропоэтина происходит на мембране AN69 [111]. Такая адсорбция не влияет на плазменную концентрацию эритропоэтина и дозировку медикамента [112].

III.2. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ КАК СЛЕДСТВИЕ АКТИВАЦИИ СИСТЕМЫ КОМПЛЕМЕНТА И ЛЕЙКОЦИТОВ

Рекомендация III.2

А. Для улучшения результатов лечения – показателей заболеваемости и смертности – предпочтительно использование высокопроницаемых биосовместимых диализаторов с крупными порами.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации III.2

В некоторых исследованиях отмечается связь между использованием немодифицированных целлюлозных диализаторов и клиническими проблемами. Многие из этих исследований основаны на наблюдениях. Отрицательное влияние диализаторов с мембранами из немодифицированной целлюлозы предполагается при развитии следующих клинических проблем: (1) легочная дисфункция; (2) ухудшение статуса питания; (3) восприимчивость к инфекции; (4) ускоренный атерогенез; (5) быстрая утрата остаточной почечной функции; (6) периферическая полинейропатия; (7) амилоидоз, связанный с уремией. Кроме того, в большом числе исследований отмечена связь между применением немодифицированной целлюлозы и повышением смертности.

Легочная функция

Острые изменения. В ходе диализов с использованием мембран, активирующих комплемент, происхо-

дит секвестрация лейкоцитов в легочных капиллярах [1, 4, 113, 114]. Использование таких мембран отрицательно сказывается на легочной функции и перфузии [115–117]. Эти изменения менее выражены при использовании мембран с пониженной способностью к активации комплемента [116, 117]. В одном исследовании было отмечено расхождение между активацией комплемента и экспрессией лейкоцитарных молекул адгезии и интрадиализной гипоксемией [118]. Острые изменения легочной функции особенно опасны у больных с исходно компрометированной легочной функцией [116].

Хронические легочные изменения. В результате локального интермиттирующего, но повторяющегося высвобождения протеаз и свободных радикалов в легочной ткани имеется потенциальная возможность развития хронических легочных изменений (например, фиброза) [119]; правда, такой эффект напрямую у диализных пациентов никогда показан не был.

Статус питания

Катаболический ответ. Косвенные параметры статуса питания, такие, как сывороточный альбумин, преальбумин или инсулиноподобный фактор роста-1 и прямые параметры, такие, как масса тела, ухудшаются при использовании мембран, активирующих систему комплемента [73, 120]. Диализ на таких мембранах приводит к распаду белка [121–126]. Этот эффект связывают с индукцией воспаления [47, 121, 126]. Параметры, определяющие распад белка, менее подвержены изменениям при применении диализаторов, вызывающих менее выраженный воспалительный ответ [120–123, 125, 126]. Скорость катаболизма белка (PCR) – прямой маркер дневного потребления белка – выше у пациентов, лечатся на мембранах, мало активирующих комплемент [127]. Перевод пациентов с гипоальбуминемией с бионесовместимых на биосовместимые мембраны приводил к существенному росту сывороточного альбумина [88].

В некоторых исследованиях, однако, не было обнаружено свидетельств усиления метаболизма при проведении гемодиализа на мембранах, активирующих комплемент [128–130]. Одно из таких исследований рассматривает только период сеанса диализа и не касается периода после диализа [128], в то время как Bergström et al. [121] показали, что катаболизм более выражен в период после сеанса диализа. Другое исследование было ретроспективным и не лишеном предвзятости при отборе пациентов [130]. Необходимо рассматривать и возможность острого усиления распада белка в ходе диализа и сразу после него с компенсаторным положительным белковым балансом, наблюдающимся несколько часов спустя [131].

Потери аминокислот. Некоторые исследователи предполагают, что применение высокопроницаемых мембран связано с более выраженной трансмембранной потерей аминокислот в диализат в сравнении с мембранами низкопроницаемыми; в этих исследованиях в качестве низкопроницаемых использовались мембраны из немодифицированной целлюлозы, а так-

же мембраны, слабо активирующие комплемент [122, 125]. С другой стороны, по меньшей мере, в одном из этих исследований высокопроницаемые мембраны отличались также большей площадью поверхности и применялись при более высоком кровотоке в сравнении с низкопроницаемыми; если результаты математически нормализовать по площади поверхности и кровотоку, разницы в количестве потерянных аминокислот не отмечается [125].

Восприимчивость к инфекциям

Как минимум в четырех исследованиях предполагается, что смертность и/или заболеваемость при инфекционных осложнениях повышены у пациентов, леченных на мембранах, активирующих комплемент [97, 132–134]. Результаты двух исследований не достигли уровня статистически достоверных различий [97, 134]. В двух других различия достоверны, но базировались они на ретроспективном анализе больших баз данных и мультифакториальном регрессивном анализе с коррекцией по факторам риска [132, 133]. Одно из этих двух исследований основано на данных регистра [132]. В проспективном дополняющем исследовании синтетические мембраны не отличались меньшим риском инфекционной патологии в сравнении с целлюлозными мембранами [135]. В последнем исследовании, правда, к целлюлозным мембранам относили различные типы с высокой и низкой активирующей способностью по отношению к комплементу.

Атерогенез

Оксидативный стресс. Для гемодиализных пациентов характерен повышенный риск атероматоза и атеросклероза и раннее развитие этой патологии; в то же время они подвержены более выраженному оксидативному стрессу, который рассматривается как причинный фактор атерогенеза [136]. Способность диализных мембран индуцировать лейкоцитарно-оксидативную активацию может вносить вклад в развитие окислительного стресса [5, 11, 16, 19, 23, 26, 28–30, 136–142]. Немногочисленные свежие исследования касаются сравнения мембран в отношении их способности индуцировать окислительный стресс. Для AN69 показано повышение некоторых, но не всех параметров оксидативного стресса [143]. В другом исследовании, где полисульфон и полиакрилонитрил использовались в качестве биосовместимых мембран, не было показано повышения уровня лимфоцитарных реактивных кислородных частиц [144]. Идентификационный маркер окислительного стресса – 8-гидрокси-2'-деоксигуанозин – был повышен при лечении на низкопроницаемых целлюлозных мембранах, но снижался при использовании полиметилметакрилата, полисульфона или модифицированной витаминами Е регенерированной целлюлозы [145]. Только купрофановые мембраны индуцировали окислительное повреждение эритроцитов [146]. Эти аспекты будут также рассмотрены в разделе VII.

Оксидательный стресс в ходе диализа на мембране, активирующей комплемент, коррелирует с повышением уровня малонового диальдегида и обратно кор-

релирует с активностью глутатионовой пероксидазы и дисмутазы эритроцитов [147–149].

Предполагается, что активация комплемента также индуцирует адгезию лейкоцитов к эндотелию [150]. В ходе диализа на мембране, активирующей комплемент, прилипание лейкоцитов к эндотелиальным клеткам и/или «прокатывание» лейкоцитов были, тем не менее, ингибированы [34, 96, 151, 152]. Поэтому связь между диализными мембранами и атерогенезом окончательно не установлена.

Целлюлозные мембраны, обработанные витамином Е, могут способствовать поддержанию антиоксидантной способности крови [153] в большей степени, чем стандартные мембраны, активирующие комплемент, и предупреждать дисфункцию эндотелия [154]. Сравнение в клинике мембран с замещением витамином Е и мембран с низкой способностью к активации комплемента до сих пор не проведено. Мембраны с замещением витамином Е проявляют большую способность вызывать экспрессию лейкоцитарных поверхностных молекул, чем синтетические мембраны [155].

Липидный профиль. Использование мембран, активирующих комплемент, оказывает отрицательное воздействие на липидный профиль. По результатам некоторых исследований, это воздействие нехарактерно для мембран с низкой способностью к активации системы комплемента [156–159]. В этих исследованиях невозможно разграничить влияние показателей биосовместимости и проницаемости мембран [156–158]. В других исследованиях различий липидного профиля в зависимости от способности мембран активировать комплемент не выявлено [160]. Авторы одного исследования предполагают, что проницаемость диализных мембран является решающим фактором в изменениях липидного профиля, поскольку низкопроницаемые биосовместимые мембраны положительных сдвигов липидного профиля не вызывают [157].

Заболеваемость и смертность от сердечно-сосудистой патологии. В двух исследованиях предполагается, что заболеваемость и/или смертность от сердечно-сосудистой патологии могут повышаться при использовании мембран, активирующих комплемент [132, 134]. В двух других исследованиях анализировались базы данных с использованием мультифакториального регрессивного анализа с коррекцией по факторам риска. Одно исследование основывалось на данных регистра [132], в нем был достигнут уровень статистической достоверности, в другом исследовании выявлена лишь тенденция [134].

Остаточная функция почек

В трех исследованиях показано, что использование мембран, активирующих комплемент, ускоряет утрату остаточной почечной функции [161–163]. Одно исследование было проспективным [161], другое содержало ретроспективный анализ проспективно полученных данных [163]. По меньшей мере, в одном исследовании подобного негативного влияния выявлено не было [164], хотя была обнаружена тенденция.

Периферическая полинейропатия

В двух исследованиях применение диализаторов с низкой способностью активировать систему комплемента оказывало благотворное влияние на функцию периферических нервов в сравнении с диализаторами, активирующими комплемент [165, 166]. Одно из исследований было проспективным [165], но в нем сравнивался диализ на немодифицированной целлюлозе с гемодиализацией на полисульфоне.

Амилоидоз, обусловленный уремией

Амилоидоз у больных с уремией встречается в виде специфического варианта, который поражает в основном костно-суставные ткани и сухожилия (синдром карпального канала); он становится частым явлением после нескольких лет диализного лечения и/или хронической почечной недостаточности и/или у пожилых диализных пациентов; болезнь может приводить к тяжелой инвалидизации и даже фатальному исходу [167–174]. Болезнь характеризуется отложением β_2 -м в виде амилоидного белка [171, 174–178]. Последние данные показывают, что β_2 -м-амилоидоз развивается раньше (иногда в течение 2 лет после начала диализного лечения), чем предполагалось ранее [176], и даже до начала диализа.

Острое воздействие диализа на концентрацию β_2 -м. Контакт лимфоцитов/моноцитов с мембранами, активирующими систему комплемента, увеличивает генерацию β_2 -м и снижает экспрессию β_2 -м на поверхности клеток [179].

Сывороточная концентрация β_2 -м в ходе каждого диализа имеет тенденцию к повышению при использовании мембран, активирующих комплемент, но это, по меньшей мере отчасти, связано с гемоконцентрацией на фоне ультрафильтрации через мембрану с малыми порами, когда выведение жидкости не сопровождается выведением β_2 -м; соответственно в ходе диализа на мембране с большим размером пор (коэффициент просеивания для β_2 -м > 0,6), обеспечивающей трансмембранное выведение β_2 -м, концентрация его снижается [106, 174, 180, 181].

При сравнении низкопроницаемых мембран в проспективном исследовании преддиализный уровень β_2 -м был ниже при использовании мембран, в меньшей степени активирующих комплемент [164].

Длительное воздействие диализа на концентрацию β_2 -м. Длительное применение биосовместимых мембран с большим размером пор приводит к прогрессивному снижению преддиализных концентраций β_2 -м, которые, тем не менее, остаются повышенными даже после интенсивного диализного лечения [44, 182–184]. Немногочисленные исследования не подтвердили прогрессивного падения β_2 -м при использовании высокопроницаемых биосовместимых диализаторов [130, 169]. Одно из исследований, однако, было ретроспективным и отличалось предвзятым отбором [130]. Воздействие клиренса и потока обсуждается более детально в разделе II.

В одном из исследований в длительной перспективе сравнивались преддиализные концентрации β_2 -м при лечении на полисульфоне – низкопроницаемом и высокопроницаемом; лучшие результаты были получены при использовании высокопроницаемого полисульфона, что подтверждает значимость выведения β_2 -м [129]. В недавнем ретроспективном исследовании наибольшая выраженность симптомов β_2 -м-амилоидоза отмечалась при применении низкопроницаемых биосовместимых мембран, промежуточная – при использовании низкопроницаемых биосовместимых мембран и наименьшая – для высокопроницаемых биосовместимых мембран, что свидетельствует в пользу сочетанного влияния интенсивности выведения и биосовместимости [185]. С другой стороны, при сравнении низкопроницаемых диализаторов в проспективном исследовании преддиализные уровни β_2 -м были ниже при использовании мембран, в меньшей степени активирующих комплемент [164].

Влияние мембран на развитие амилоидоза, ассоциированного с уремией. Длительное лечение с использованием мембран, в меньшей степени активирующих комплемент, приводит к меньшей частоте развития ассоциированного с уремией амилоидоза и/или синдрома карпального канала [134, 170, 173, 183, 185–188]. Связано ли это с различиями мембран по способности активировать систему комплемента и лейкоциты, неясно. Альтернативными механизмами могут быть лучшее выведение β_2 -м или задержка загрязнений, содержащихся в диализате [44, 106, 129, 182, 183, 185, 187, 189, 190].

Ускоренный гликолиз. Пропорциональное содержание β_2 -м в амилоиде меняется под воздействием ускоренного гликолиза – химического процесса, который сам является следствием окислительного и карбонильного стрессов [138, 175, 191–203]. β_2 -м также более активно связывается с коллагеном, модифицированным продуктами избыточного гликолиза (AGE) [191]. Концентрация AGE в крови выше у пациентов с клиническими признаками диализного амилоидоза [197]. AGE- β_2 -м вызывает биологические воспалительные реакции [194–195, 204–206]. В одном исследовании показано, что макрофаги, окружающие фибриллы β_2 -м-амилоида, вызывают, скорее, фагоцитоз, а не синтез амилоидных фибрилл [207].

Возможно, воспаление, связанное с диализными мембранами, играет роль в такой продукции AGE, но в настоящее время прямых доказательств такой цепи событий недостаточно. В одном из последних исследований концентрация AGE была ниже у пациентов, леченных с использованием мембран из высокопроницаемого биосовместимого полисульфона в сравнении с биосовместимыми низкопроницаемыми целлюлозными мембранами; наивысшие концентрации AGE были выявлены для биосовместимых AN69 и полиметилметакрилата [208].

В некоторых исследованиях не получено свидетельств в пользу структурной модификации β_2 -м в амилоиде, поскольку структурные изоформы, обнаруженные в амилоиде, не отличались от изоформ, обнаруживаемых в моче здоровых людей [209, 210].

Смертность

В некоторых исследованиях показано, что повышенные показатели общей смертности и/или смертности от определенных причин ухудшаются при использовании мембран, способных активировать комплемент [132–134, 136, 211–216]. Все эти исследования были ретроспективными или в лучшем случае «исторически проспективными», но, с другой стороны, большинство из них основывалось на больших базах данных [132–134, 211–213, 215–217]. В большинстве исследований наиболее спутывающим фактором оставалось влияние проницаемости мембран, за исключением одного [213], где в группе, леченной на модифицированной целлюлозе с невысокой проницаемостью и улучшенной биосовместимостью, были получены лучшие результаты в сравнении с таковыми на немодифицированной целлюлозе. Столь же редко применялась коррекция по клиренсу малых молекул (Kt/V) [213]. По меньшей мере, в двух исследованиях выведение больших молекул как таковое оказывало положительное воздействие на выживаемость, вне зависимости от биосовместимости мембран [215, 216] (более детальное рассмотрение – см. раздел II). До сих пор нет однозначных доказательств преимуществ низкопроницаемых биосовместимых мембран в сравнении с низкопроницаемыми бионесовместимыми.

Не во всех исследованиях показано различие показателей смертности [13, 130, 170]. Два из этих исследований, однако, были ретроспективными [130, 170]. В одном исследовании сравнивались, скорее, конвективное и диффузионное выведение веществ, а не биосовместимость [170]. Одно исследование было проспективным, но проводилось с привлечением небольшой группы пациентов [13]. Уровень статистической достоверности в этом исследовании был достигнут.

III.3. ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ВЕЩЕСТВ И ЧАСТИЦ

Рекомендация III.3

А. Для предупреждения высвобождения фрагментов (твердых или растворимых) из диализной системы и их накопления в некоторых органах организма пациента необходима адекватная промывка системы в соответствии с рекомендациями производителя. Если нет прилагаемой инструкции, диализатор должен промываться как минимум двумя литрами раствора. Необходимо также избегать избыточной окклюзии насосного сегмента.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации III.3

Высвобождение частиц или «утекание» можно определить как медленный выход твердых частиц или растворимых компонентов из материалов, использующихся при производстве системы экстракорпоральной циркуляции, и их проникновение в кровь и другие ткани и органы.

Высвобождение частиц

Фрагменты материалов системы диализа, особенно – магистралей, высвобождаются в кровь диализных пациентов. Эти фрагменты содержат силикон, поливинилхлорид (PVC), полиуретан и другие полимеры, используемые при сборке диализных магистралей [218–222]. Эти фрагменты вызывают воспалительные реакции [83, 219] и могут откладываться в печени и селезенке, индуцируя дисфункцию печени и усиление распада клеток крови [218, 222]. Высвобождение фрагментов более всего связывают с чрезмерной окклюзией насосного сегмента [220, 221, 223]. Насосы, в которых прижатие ролика регулируется вручную, вызывают менее выраженное высвобождение частиц, чем насосы с автоматической окклюзией [220].

Высвобождение растворимых веществ

В диализных системах высвобождаются также растворимые вещества [220, 221, 224–227]. Одно из них – ди-(2-этил-гексил)-фталат, пластификатор, обнаруживающийся в плазме диализных пациентов. Какие реакции, помимо аллергии (см. ниже), может вызывать это вещество, неясно [220, 221, 225–228].

Высвобождение пластификаторов может быть уменьшено путем использования в качестве пластификатора три-(2-этилгексил)-триметилата [225, 226] и/или покрытия внутренней поверхности магистралей, например PVC-этиленвинилацетатом или PVC-полиуретаном [220].

Другое высвобождающееся растворимое вещество – окись этилена (EtO), также вызывающее аллергические реакции (см. ниже) [6, 224, 229–233]. Гамма-облучение в качестве стерилизующей манипуляции пластических материалов также может вызывать высвобождение цитотоксичных веществ [234].

Высвобождение частиц и растворимых веществ может быть уменьшено за счет адекватной промывки системы [224, 235, 236].

III.4. РЕАКЦИИ НА МЕМБРАНЫ И ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ ДИАЛИЗАТОРОВ

Рекомендация III.4.1

А. Необходимо избегать стерилизации оксидом этилена (EtO) диализаторов и магистралей, особенно у пациентов с необъясненными признаками анафилактоидных реакций (уровень доказанности: В), эозинофилией или повышением уровня IgE (уровень доказанности: С).

(Уровень доказанности: В и С)

Рекомендация III.4.2

А. Необходимо избегать фталатов и других потенциально аллергенных компонентов диализаторов и магистралей, если аллергические реакции продолжают наблюдаться, несмотря на применение диализаторов, не стерилизованных EtO.

(Уровень доказанности: В)

Рекомендация III.4.3

А. Комбинации диализаторов с мембраной AN69 и медикаментозного лечения ингибиторами АПФ (ACE-i) необходимо избегать, т. к. это может приводить к выраженным гемодинамическим реакциям.

(Уровень доказанности: B)

**Комментарии к рекомендациям
III.4.1, III.4.2, III.4.3**

Анафилактоидные реакции

Анафилактоидные реакции, связанные с диализом, манифестируются различными симптомами: чувством сдавления в груди, болью в пояснице, зудом, ощущением прилива крови к лицу, бронхоспазмом, уртикарными высыпаниями, ангионевротическим отеком и преждевременным снижением АД [235–237]. Некоторые из этих реакций опасны для жизни [237]. Реакции более выражены при использовании капиллярных диализаторов в сравнении с плоско-параллельными [237, 238]. У существенной части пациентов отмечаются анафилактоидные реакции в виде биохимических и/или клинических аллергических феноменов на стерилизующий газ EtO [6, 224, 229–233]. Реакции на оксид этилена (EtO) менее выражены, если диализаторы тщательно промываются перед диализом. Применение материалов, не стерилизованных EtO, уменьшает частоту реакций гиперчувствительности [224, 235, 236].

Пластификатор фталат ангидрид и стерилизующий агент формальдегид также могут вызывать анафилактоидную реакцию или выработку специфических антител [229, 239, 240]. Фталаты также вовлечены в развитие поликистозной болезни почек, вызванной химическими веществами [241]. Экспозиция фталатов бывает существенной при проведении диализа с использованием материалов магистралей, содержащих ди-(2-этилгексил)-фталат [242]. В настоящее время доступны гибкие материалы, не содержащие PVC или изготовленные на основе поливинилхлорида, укрепленного альтернативным пластификатором ди-2-этилгексил-адипатом [244].

Некоторые авторы связывают анафилактоидные реакции и/или эозинофилию с активацией системы комплемента [84, 240, 245–247]. Однако это подтверждается не во всех исследованиях [230, 238].

***Гемодинамические реакции
при использовании мембраны AN69
и ингибиторов АПФ (ACE-I)***

Специфические реакции, связанные с диализом, заключаются во внезапном развитии гемодинамических реакций при использовании диализаторов на основе AN69. Большинство пациентов, если не все те, у кого наблюдаются подобные реакции, одновременно получали терапию ингибиторами АПФ (ACE-I) [233, 248–251]. Это связывают с генерацией брадикинина при взаимодействии крови с мембраной (отрицательный заряд AN69) на фоне снижения метаболизма бра-

дикинина при лечении ингибиторами АПФ (ACE-I) [249, 251, 252]. Можно избежать развития таких реакций в большинстве случаев заменой ингибиторов АПФ антагонистами рецепторов ангиотензина II [253] или использованием другой диализной мембраны. Промывка диализаторов щелочными растворами (pH = 8) также оказывает профилактическое воздействие [254, 255].

III.5. НАПРЯЖЕНИЕ СДВИГА / ГЕМОЛИЗ**Рекомендация III.5**

А. Проблемы, связанные с напряжением сдвига, и гемолиз можно предупредить следующими мероприятиями:

- **использованием фистульных игл большего диаметра (14–15-го размера);**
 - **применением оптимального соотношения скорости кровотока и диаметра сосудистого доступа;**
 - **предупреждением развития низкого давления перед насосом крови (менее 150 мм Hg);**
 - **правильным расположением катетеров или игл в сосудистом доступе;**
 - **правильным расположением насосного сегмента;**
 - **минимизацией рециркуляции;**
 - **поддержанием сосудистого доступа в анатомически правильном состоянии.**
- (Уровень доказанности: C)*

Комментарии к рекомендации III.5

Напряжение сдвига можно определить как деформацию, вызываемую скольжением слоев крови, движущихся с разной скоростью через систему циркуляции. Проблемы, связанные с деформацией сдвига, встречаются при гемодиализе, когда сопротивление кровотоку достигает предела, после которого происходит повреждение и активация клеток. Проблемы биосовместимости, связанные с деформацией сдвига, рассматриваемые в данной рекомендации, обусловлены повреждением или видоизменением клеток или структур, связанным с их деформацией.

***Биологические последствия
деформации сдвига***

Напряжение сдвига может вызывать активацию и фрагментацию тромбоцитов, торможение их агрегационной способности, потерю хемотаксической активности лейкоцитов и окислительного ответа фагоцитов, гемолиз и генерацию шистоцитов [256–259]. Изменения тромбоцитов и лейкоцитов могут наблюдаться уже при уровне напряжения сдвига 10–15 Pa и становятся значимыми при уровне 25–45 Pa (при правильном проведении диализа уровень напряжения сдвига составляет 40 kPa при одноигольном диализе и 20 – при двухигольном) [256, 257].

Клинически значимый гемолиз проявляется ангинозоподобными болями, неконтролируемой гипотензией и пищеводным спазмом [258].

*Профилактика проблем, связанных
с напряжением сдвига*

Проблемы, связанные с напряжением сдвига, могут быть предупреждены поддержанием кровотока на приемлемом уровне, необходимо также минимизировать сопротивление кровотоку [258, 260].

Список литературы

1. Arnaout MA, Hakim RM, Todd RF, Dana N, Colten HR. Increased expression of an adhesion-promoting surface glycoprotein in the granulocytopenia of hemodialysis. *N Engl J Med* 1985; 312: 457–462 (B)
2. Cheung AK, Chenoweth DE, Otsuka D, Henderson LW. Compartmental distribution of complement activation products in artificial kidneys. *Kidney Int* 1986; 30: 74–80 (B)
3. Combe C, Pourteim M, de Précigout V *et al.* Granulocyte activation and adhesion molecules during hemodialysis with cuprophane and a high-flux biocompatible membrane. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 437–442 (B)
4. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. *J Clin Invest* 1977; 59: 879–888 (B)
5. Descamps-Latscha B, Goldfarb B, Nguyen AT *et al.* Establishing the relationship between complement activation and stimulation of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients: a randomized prospective study. *Nephron* 1991; 59: 279–285 (A)
6. Dolovich J, Marshall CP, Smith EKM *et al.* Allergy to ethylene oxide in chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 1984; 8: 334–337 (B)
7. Haag-Weber M, Deppisch R, Göhl H, Hörl WH. Studies of biocompatibility of different dialyzer membranes: role of complement system, intracellular calcium and inositoltriphosphate. *Clin Nephrol* 1994; 41: 245–251 (B)
8. Haeffner-Cavaillon N, Cavaillon JM, Cianconi C *et al.* *In vivo* induction of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* 1989; 35: 1212–1218 (B)
9. Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM. Biocompatibility of dialysis membranes: effects of chronic complement activation. *Kidney Int* 1984; 26: 194–200 (B)
10. Herbelin A, Nguyen AT, Urena P, Descamps-Latscha B. Induction of cytokines by dialysis membranes in normal whole blood: a new *in vitro* assay for evaluating membrane biocompatibility. *Blood Purif* 1992; 10: 40–52 (B)
11. Himmelfarb J, MacMonagle E, Holbrook D, Toth C. Soluble complement receptor 1 inhibits both complement and granulocyte activation during *ex vivo* hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1995; 126: 392–400 (B)
12. Hoenich NA, Woffindin C, Stamp S, Roberts SJ, Turnbull J. Synthetically modified cellulose: an alternative to synthetic membranes for use in haemodialysis? *Biomaterials* 1997; 18: 1299–1303 (B)
13. Honkanen E, Grönhagen-Riska C, Teppo AM, Maury CPJ, Meri S. Acute-phase proteins during hemodialysis: correlations with serum-1 β levels and different dialysis membranes. *Nephron* 1991; 57: 283–287 (A)
14. Jacobs AA, Ward RA, Wellhausen SR, MacLeish KR. Polymorphonuclear leukocyte function during hemodialysis: relationship to complement activation. *Nephron* 1989; 52: 119–124 (B)
15. Lhotta K, Wyrzner R, Kronenberg F, Oppermann M, König P. Rapid activation of the complement system by cuprophane depends on complement component C4. *Kidney Int* 1998; 53: 1044–1051 (B)
16. Lucchi L, Bonucchi D, Acerbi MA *et al.* Improved biocompatibility by modified cellulosic membranes: the case of hemophan. *Artif Organs* 1989; 13: 417–421 (B)
17. Martin-Malo A, Castillo D, Castro M *et al.* Biocompatibility of dialysis membranes: a comparative study. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 [Suppl 2]: 55–58 (B)
18. Nevekerl P, Markert M, Wauters JP. Role of protein adsorption on haemodialysis-induced complement activation and neutrophil defects. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 372–376 (B)
19. Rosenkranz AR, Körmöczí GF, Thalhammer F *et al.* Novel C5-dependent mechanism of neutrophil stimulation by bio-incompatible dialyzer membranes. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 128–135 (B)
20. Schindler R, Marra MN, MacKelligon BM *et al.* Plasma levels of bactericidal/permeability-increasing protein (BPI) and lipopolysaccharide-binding protein (LBP) during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1993; 40: 346–351 (B)
21. Thylen P, Lundahl J, Fernvik E *et al.* Mobilization of an intracellular glycoprotein (Mac-1) on monocytes during hemodialysis. *Am J Nephrol* 1992; 12: 393–400 (B)
22. Tielemans C, Delville JPC, Husson CP *et al.* Adhesion molecules and leukocyte common antigen on monocytes and granulocytes during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1993; 39: 158–165 (B)
23. Ward RA, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Evaluation of phagocytic cell function in an *ex vivo* model of hemodialysis. *Kidney Int* 1990; 37: 776–782 (B)
24. Schaefer RM, Rauterberg EW, Deppisch R, Vienken J. Assembly of terminal SC5b-9 complement complexes: a new index of blood-membrane interaction. *Miner Electrolyte Metab* 1990; 16: 73–76 (B)
25. Deppisch R, Schmitt V, Bommer J *et al.* Fluid phase generation of terminal complement complex as a novel index of bio-incompatibility. *Kidney Int* 1990; 37: 696–706 (B)
26. Mordacchini M, Teodori T, Collodel L *et al.* Flow-cytometric study of granulocyte activation during hemodialysis with different membranes. *Blood Purif* 1995; 13: 322–326 (B)
27. Schiller B, Ziegler-Heitbrock HWL, Meyer N, Schmidt B, Blumenstein M. Monocyte phenotype and interleukin-1 production in patients undergoing haemodialysis. *Nephron* 1991; 59: 573–579 (B)
28. Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim R. Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 17: 271–276 (B)
29. Himmelfarb J, Ault KA, Holbrook D, LEEBER DA, Hakim RM. Intradialytic granulocyte reactive oxygen species production: a prospective, crossover trial. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 178–186 (B)
30. Nguyen AT, Lethias C, Zingraff J *et al.* Hemodialysis membrane-induced activation of phagocyte oxidative metabolism detected *in vivo* and *in vitro* within micro amounts of whole blood. *Kidney Int* 1985; 28: 158–167 (B)
31. Rysz J, Luciak M, Kedziora J, Blaszczyk J, Sibinska E. Nitric oxide release in the peripheral blood during hemodialysis. *Kidney Int* 1997; 51: 294–300 (B)
32. Dhondt AW, Vanholder RC, Waterloos MAF, Glorieux GL, Ringoir SMG. Leukocyte CD14 and CD45 expression during hemodialysis: polysulfone versus cuprophane. *Nephron* 1996; 74: 342–348 (B)
33. Dou P, Brunet P, Dignat-George F, Sampol J, Berland Y. Effect of uremia and hemodialysis on soluble L-selectin and leukocyte surface CD11b and L-selectin. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 67–73 (B)
34. Himmelfarb J, Zaoui P, Hakim R. Modulation of granulocyte LAM-1 and MAC-1 during dialysis – a prospective, randomized controlled trial. *Kidney Int* 1992; 41: 388–395 (B)
35. Marchant A, Tielemans C, Husson C *et al.* Cuprophane haemodialysis induces upregulation of LPS receptor (CD14) on monocytes: role of complement activation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 657–662 (B)
36. Carracedo J, Ramirez R, Pintado O *et al.* Cell aggregation and apoptosis induced by hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1586–1591 (B)
37. Kubatiev A, Rudko I, Ermolenko V. Complement activation and neutrophil aggregation changes during haemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Res* 1993; 13: 293–299 (B)
38. Aterini S, Ippolito E, Salvadori M *et al.* Second messenger formation altered by different dialysis membranes in human leukocytes. *Kidney Int* 1994; 46: 461–466 (B)
39. Grooteman MPC, Nubé MJ, van Limbeck J, Schoorl M, van Houte AJ. Lymphocyte subsets in dialyser eluates: a new parameter of bioincompatibility? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1073–1078 (A)
40. Bingel M, Lonnemann G, Koch KM, Dinarello CA, Shaldon S. Plasma interleukin-1 activity during hemodialysis: the influence of dialysis membranes. *Nephron* 1988; 50: 273–276 (B)

41. Memoli B, Postiglione L, Cianciaruso B *et al.* Role of different dialysis membranes in the release of interleukin-6-soluble receptor in uremic patients. *Kidney Int* 2000; 58: 417–424 (B)
42. Canivet E, Lavaud S, Wong T *et al.* Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 41–46 (B)
43. Chollet-Martin S, Stamatakis G, Bailly S, Mery JP, Gougerot-Pocidal MA. Induction of tumour necrosis factor-alpha during haemodialysis. Influence of the membrane type. *Clin Exp Immunol* 1991; 83: 329–332 (B)
44. Degiannis D, Czarniecki M, Donati D *et al.* Normal T lymphocyte function in patients with end-stage renal disease hemodialyzed with 'high-flux' polysulfone membranes. *Am J Nephrol* 1990; 10: 276–282 (B)
45. Donati D, Degiannis D, Combates N, Raskova J, Raska K. Effects of hemodialysis on activation of lymphocytes: analysis by an *in vitro* dialysis model. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1490–1497 (B)
46. Ghysen J, De Plaen JF, van Ypersele de Strihou C. The effect of membrane characteristics on tumour necrosis factor kinetics during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 270–274 (B)
47. Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T *et al.* Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 93–100 (B)
48. Lin YF, Chang DM, Shaio MF *et al.* Cytokine production during hemodialysis: effects of dialytic membrane and complement activation. *Am J Nephrol* 1996; 16: 293–299 (B)
49. Lonnemann G, Koch KM, Shaldon S, Dinarello CA. Studies on the ability of hemodialysis membranes to induce, bind, and clear human interleukin-1. *J Lab Clin Med* 1988; 112: 76–86 (B)
50. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L *et al.* Interleukin-6, interleukin-8 and monocyte chemoattractant peptide-1 gene expression and protein synthesis are independently modulated by hemodialysis membranes. *Kidney Int* 1998; 54: 570–579 (B)
51. Schindler R, Lonnemann G, Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA. Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int* 1990; 37: 85–93 (B)
52. Schindler R, Linnenweber S, Schulze M *et al.* Gene expression of interleukin-1 during hemodialysis. *Kidney Int* 1993; 43: 712–721 (B)
53. Zaoui P, Green W, Hakim RM. Hemodialysis with cuprophane membrane modulates interleukin-2 receptor expression. *Kidney Int* 1991; 39: 1020–1026 (B)
54. Memoli B, Marzano L, Bisesti V, Andreucci M, Guida B. Hemodialysis-related lymphomononuclear release of interleukin-12 in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2171–2176 (B)
55. Roccatello D, Formica M, Cavalli G *et al.* Serum and intracellular detection of cytokines in patients undergoing chronic hemodialysis. *Artif Organs* 1992; 16: 131–140 (B)
56. Schouten WE, Grooteman MP, van Houte AJ *et al.* Effects of dialyzer and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 379–384 (B)
57. Cheung AK, Parker CJ, Hohnholt M. β_2 integrins are required for neutrophil degranulation induced by hemodialysis membranes. *Kidney Int* 1993; 43: 649–660 (B)
58. Hörl WH, Steinhauer HB, Schollmeyer PJ. Plasma levels of granulocyte elastase during hemodialysis: effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 1985; 28: 791–796 (B)
59. Akizawa T, Kinugasa E, Koshikawa S. Endothelin and platelet activating factor. Possible indices for biocompatibility of hemodialysis. *ASAIO Trans* 1991; 37: M384–M385 (B)
60. Cristol JP, Cabaud B, Damon M *et al.* Platelet-activating factor production during hemodialysis: effect of BN 52021. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1992; 45: 37–42 (B)
61. Hornych A, Rémy P, Luong N, Aumont J, Bariéty J. Biocompatibility of haemodialysis membranes: haemodialysis-related leukotriene B₄ and C₄ generation. *Nephron* 1996; 74: 11–18 (B)
62. Pacini S, Aterini S, Salvadori M *et al.* Cellular proliferation and second messenger formation altered by dialysis membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 500–504 (B)
63. Strasser T, Schiffel H. Generation of leukotriene B₄ by hemodialyzer membranes: a novel index of biocompatibility. *Klin Wochenschr* 1991; 69: 808–812 (B)
64. Ventura MT, Di Corato R, Giuliano G, Matino MG, Antonaci S. Evaluation of monocyte chemotactic responsiveness in uremic patients undergoing haemodialysis with different dialytic membranes. *Cytobios* 1998; 96: 171–178 (B)
65. Martin-Malo A, Carracedo J, Ramirez R *et al.* Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 936–942 (B)
66. Cases A, Reverter JC, Escolar G *et al.* Platelet activation on hemodialysis: influence of dialysis membranes. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: S217–S220 (B)
67. Gawaz MP, Mujais SK, Schmidt B, Blumenstein M, Gurland HJ. Platelet-leukocyte aggregates during hemodialysis: effect of membrane type. *Artif Organs* 1999; 23: 29–36 (B)
68. Gascon A, Orfao A, Lerma JL *et al.* Antigen phenotype and cytotoxic activity of natural killer cells in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 373–379 (B)
69. Zaoui P, Hakim R. Natural killer-cell function in hemodialysis patients: effect of the dialysis membrane. *Kidney Int* 1993; 43: 1298–1305 (B)
70. Donati D, Degiannis D, Homer L, Raska K, Raskova J. Production and kinetics of interleukin-1 in hemodialysis. *Am J Nephrol* 1991; 11: 451–458 (B)
71. Grooteman MPC, Nubé MJ, Daha MR *et al.* Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: no evidence for cytokine generation by circulating monocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1745–1754 (B)
72. Kay NE, Raj L. Differential effect of hemodialysis membranes on human lymphocyte natural killer function. *Artif Organs* 1987; 11: 165–167 (B)
73. Docci D, Bilancioni R, Pisticchi E *et al.* Evolution of serum prealbumin following hemodialysis: effect of different dialysis membranes. *Nephron* 1992; 62: 145–149 (B)
74. Hakim RM. Clinical implications of hemodialysis membrane biocompatibility. *Kidney Int* 1993; 44: 484–494 (C)
75. Jörres A, Jörres D, Gahl GM, Schulz E, Mahiout A. Leukotriene release from neutrophils of patients on hemodialysis with cellulose membranes. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 84–88 (B)
76. Mege JL, Olmer M, Purgus R *et al.* Haemodialysis membranes modulate chronically the production of TNF α , IL1 β and IL6. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 868–875 (B)
77. Falkenhagen D, Brown GS, Thomaneck U *et al.* Behaviour of white blood cells and the complement system. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8 [Suppl 2]: 8–14 (A)
78. Schulz T, Schiffel H, Scheithe R, Hrboticky N, Lorenz R. Preserved antioxidative defense of lipoproteins in renal failure and during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 564–571 (B)
79. Girndt M, Heisel O, Kohler H. Influence of dialysis with polyamide *vs* haemophan haemodialysers on monokines and complement activation during a 4-month long-term study. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 676–682 (B)
80. Cheung AK. Adsorption of unactivated complement proteins by hemodialysis membranes. *Am J Kidney Dis* 1989; 14: 472–477 (B)
81. Pascual M, Schifferli JA. Adsorption of complement factor D by polyacrylonitrile dialysis membranes. *Kidney Int* 1993; 43: 903–911 (B)
82. Cheung AK, Parker CJ, Wilcox L, Janatova J. Activation of complement by hemodialysis membranes: polyacrylonitrile binds more C3a than cuprophane. *Kidney Int* 1990; 37: 1055–1059 (B)
83. Bommer J, Weinreich T, Lovett DH *et al.* Particles from dialysis tubing stimulate interleukin-1 secretion by macrophages. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 208–213 (B)
84. Müller TF, Seitz M, Eckle I, Lange H, Kolb G. Biocompatibility differences with respect to dialyzer sterilization method. *Nephron* 1998; 78: 139–142 (B)
85. Skroeder NR, Kjellstrand P, Holmquist B, Nilsson U, Jacobson SH. Increased amounts of C3a and the terminal complement complex at high dialysis blood-flow: the relation with dialysis efficacy. *Nephron* 1996; 72: 523–529 (B)
86. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction *in vivo*. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452–459 (B)
87. Szepletowski T, Krajewska M. C-reactive protein (CRP) as a marker of hemodialysis biocompatibility. *Polim Med* 1997; 27: 47–59 (B)

88. Tayeb JS, Provenzano R, El Ghoroury M *et al.* Effect of biocompatibility of hemodialysis membranes on serum albumin levels. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 606–610 (B)
89. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469–476 (B)
90. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945–1951 (B)
91. Owen WF, Lowrie EG. C-reactive protein as an outcome predictor for maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 627–636 (B)
92. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658 (B)
93. Kaysen GA. Inflammation nutritional state and outcome in end stage renal disease. *Miner Electrolyte Metab* 1999; 25: 242–250 (C)
94. Himmelfarb J, Hakim RM. Biocompatibility and risk of infection in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 [Suppl 2]: 138–144 (C)
95. Roccatello D, Mazzucco G, Coppo R *et al.* Functional changes of monocytes due to dialysis membranes. *Kidney Int* 1989; 35: 622–631 (B)
96. Thorlacius H, Fernvik E, Gautam N *et al.* Impaired leucocyte rolling, adhesion and transendothelial migration following cuprophane hemodialysis. *Acta Physiol Scand* 1997; 159: 277–283 (B)
97. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 1991; 39: 320–327 (A)
98. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1541–1554 (C)
99. Vanholder R, Dell'Aquila R, Jacobs V *et al.* Depressed phagocytosis in hemodialyzed patients: *in vivo* and *in vitro* mechanisms. *Nephron* 1993; 63: 409–415 (B)
100. Zaoui P, Hakim RM. The effects of the dialysis membrane on cytokine release. *J Am Soc Nephrol* 1994; 4: 1711–1718 (B)
101. Barrera P, Janssen EM, Demacker PN, Wetzels JF, van der Meer JW. Removal of interleukin-1 beta and tumor necrosis factor from human plasma by *in vitro* dialysis with polyacrylonitrile membranes. *Lymphokine Cytokine Res* 1992; 11: 99–104 (B)
102. Birk HW, Kistner A, Wizemann V, Schütterle G. Protein adsorption by artificial membrane materials under filtration conditions. *Artif Organs* 1995; 19: 411–415 (B)
103. Bouman CS, van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and post-dilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif* 1998; 16: 261–268 (B)
104. Chanard J, Caudwell V, Valeire J *et al.* Kinetics of $^{131}\text{-}\beta_2$ microglobulin in hemodialysis patients: assessment using total body counting. *Artif Organs* 1998; 22: 574–580 (B)
105. Cheung AK. Biocompatibility of hemodialysis membranes. *J Am Soc Nephrol* 1990; 1: 150–161 (C)
106. Zingraff J, Beyne P, Urena P *et al.* Influence of haemodialysis membranes on β_2 -microglobulin kinetics: *in vivo* and *in vitro* studies. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 284–290 (B)
107. Fujimori A, Naito H, Miyazaki T. Adsorption of complement, cytokines, and proteins by different dialysis membrane materials: evaluation by confocal laser scanning fluorescence microscopy. *Artif Organs* 1998; 22: 1014–1017 (B)
108. Kuwahara T, Markert M, Wauters JP. Proteins adsorbed on hemodialysis membranes modulate neutrophil activation. *Artif Organs* 1989; 13: 427–431 (B)
109. Morti SM, Zydney AL. Protein-membrane interactions during hemodialysis. Effects on solute transport. *ASAIO J* 1998; 44: 319–326 (B)
110. Röckel A, Hertel J, Fiegel P *et al.* Permeability and secondary membrane formation of a high flux polysulfone hemofilter. *Kidney Int* 1986; 30: 429–432 (B)
111. Cheung AK, Hohnolt M, Leyboldt JK, DeSpain M. Hemodialysis membrane biocompatibility: the case of erythropoietin. *Blood Purif* 1991; 9: 153–163 (B)
112. Opatny K, Krouzecky A, Wirth J, Vit L, Eiselt J. The effects of a polyacrylonitrile membrane and a membrane made of regenerated cellulose on the plasma concentrations of erythropoietin during hemodialysis. *Artif Organs* 1998; 22: 816–820 (B)
113. Blomquist S, Malmros C, Martensson L, Thörne J. Absence of lung reactions after complement depletion during dialysis: an experimental study in pigs. *Artif Organs* 1991; 15: 397–401 (B)
114. Dodd NJ, Gorge MP, Tarrant J, Parsons V, Weston MJ. A demonstration of neutrophil accumulation in the pulmonary vasculature during haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20: 186–189 (B)
115. Cheung AK, LeWinter M, Chenoweth DE, Lew WYW, Henderson LW. Cardiopulmonary effects of cuprophane-activated plasma in swine. *Kidney Int* 1986; 29: 799–806 (B)
116. De Backer WA, Verpoeten GA, Borgonjon DJ *et al.* Hypoxemia during hemodialysis: effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int* 1983; 23: 738–743 (B)
117. Vanholder RC, Pauwels RA, Vandenbergaeerde J *et al.* Cuprophane reuse and intradialytic changes of lung diffusion capacity and blood gases. *Kidney Int* 1987; 32: 117–122 (B)
118. Rousseau Y, Carreno MP, Poignet JL, Kazatchkine MD, Haeffner-Cavaillon N. Dissociation between complement activation, integrin expression and neutropenia during hemodialysis. *Biomaterials* 1999; 20: 1959–1967 (B)
119. Perkowski SZ, Havill AM, Flynn JT, Gee MH. Role of intrapulmonary release of eicosanoids and superoxide anion as mediators of pulmonary dysfunction and endothelial injury in sheep with intermittent complement activation. *Circ Res* 1983; 53: 574–583 (B)
120. Parker TF, Wingard RL, Husni L *et al.* Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 551–556 (A)
121. Gutierrez A, Alvestrand A, Wahren J, Bergström J. Effect of *in vivo* contact between blood and dialysis membranes on protein catabolism in humans. *Kidney Int* 1990; 38: 487–494 (B)
122. Gutierrez A. Protein catabolism in maintenance haemodialysis: the influence of the dialysis membrane. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 108–111 (C)
123. Gutierrez A, Bergström J, Alvestrand A. Protein catabolism in sham-hemodialysis: the effect of different membranes. *Clin Nephrol* 1992; 38: 22–29 (B)
124. Hakim RM, Levin NW. Malnutrition in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 125–137 (C)
125. Ikizler TA, Fkakkoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 830–837 (B)
126. Ikizler TA, Hakim RM. Nutrition in end-stage disease. *Kidney Int* 1996; 50: 343–357 (C)
127. Lindsay RM, Spanner E, Heidenheim P, Kortas C, Blake PG. PCR, Kt/V and membrane. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: S268–S273 (C)
128. Lim VS, Bier DM, Flanigan MJ, Sum-Ping ST. The effect of hemodialysis on protein metabolism. A leucine kinetic study. *J Clin Invest* 1993; 91: 2429–2436 (B)
129. Locatelli F, Mastrangelo F, Raedelli B *et al.* Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters. *Kidney Int* 1996; 50: 1293–1302 (A)
130. Bonomini V, Coli L, Scolari MP, Stefoni S. Structure of dialysis membranes and long-term clinical outcome. *Am J Nephrol* 1995; 15: 455–462 (B)
131. Borah MF, Schoenfeld PY, Gotch FA *et al.* Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. *Kidney Int* 1978; 14: 491–500 (B)
132. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC *et al.* Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1–10 (B)
133. Hornberger JC, Cherner M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1227–1237 (B)
134. Koda Y, Nishi SI, Miyazaki S *et al.* Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096–1101 (B)
135. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869–876 (A)

136. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 475–486 (C)
137. von Appen K, Ivanovich P, Mujais S, Klinkmann H. Endothelium: the next frontier in biocompatibility. *Artif Organs* 1993; 17: 985–995 (C)
138. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Capeillère-Blandin C *et al.* Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49: 1304–1313 (B)
139. Maggi E, Bellazzi R, Gazo A, Seccia M, Bellomo G. Autoantibodies against oxidatively modified LDL in uremic patients undergoing dialysis. *Kidney Int* 1994; 46: 869–876 (B)
140. Maggi E, Bellazzi R, Falaschi F *et al.* Enhanced LDL oxidation in uremic patients: an additional mechanism for accelerated atherosclerosis? *Kidney Int* 1994; 45: 876–883 (B)
141. Itabe H, Yamamoto H, Imanaka T *et al.* Sensitive detection of oxidatively modified low density lipoprotein using a monoclonal antibody. *J Lipid Res* 1996; 37: 45–53 (B)
142. Roselaar SE, Nazhat NB, Winyard PG *et al.* Detection of oxidants in uremic plasma by electron spin resonance spectroscopy. *Kidney Int* 1995; 48: 199–206 (B)
143. Clermont G, Lecour S, Lahet J *et al.* Alteration in plasma antioxidant capacities in chronic renal failure and hemodialysis patients: a possible explanation for the increased cardiovascular risk in these patients. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 618–623 (B)
144. Töpel M, Echelmeyer M, Orié NN, Zidek W. Increased intracellular reactive oxygen species in patients with end-stage renal failure: effect of hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 58: 867–872 (B)
145. Targn DC, Huang TP, Liu TY *et al.* Effect of vitamin E-bonded membrane on the 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine level in leukocyte DNA of hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 58: 790–799 (B)
146. Lucchi L, Bergamini S, Botti B *et al.* Influence of different hemodialysis membranes on red blood cell susceptibility to oxidative stress. *Artif Organs* 2000; 24: 1–6 (B)
147. Toborek M, Wasik T, Drozd M *et al.* Effect of hemodialysis on lipid peroxidation and antioxidant system in patients with chronic renal failure. *Metabolism* 1992; 41: 1229–1232 (B)
148. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH *et al.* Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med* 1994; 87: 679–683 (B)
149. Zima T, Haragsim L, Stipek S, Bartova V, Nemecek K. Lipid peroxidation on dialysis membranes. *Biochem Mol Biol Int* 1993; 29: 531–537 (B)
150. Boogaerts MA, Yamada O, Jacob HS, Moldow CF. Enhancement of granulocyte-endothelial cell adherence and granulocyte-induced cytotoxicity by platelet release products. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 7019–7023 (B)
151. Thylen P, Fernvik E, Haegerstrand A, Lundahl J, Jacobson SH. Dialysis-induced serum factors inhibit adherence of monocytes and granulocytes to adult human endothelial cells. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 78–85 (B)
152. Van Teijlingen ME, Borgdorff P, Van Wijhe MH *et al.* *In vivo* visualization of hemodialysis-induced alterations in leukocyte-endothelial interactions. *Kidney Int* 2000; 57: 2608–2617 (B)
153. Galli F, Rovidati S, Chiarantini L *et al.* Bioreactivity and biocompatibility of a vitamin E-modified multi-layer hemodialysis filter. *Kidney Int* 1998; 54: 580–589 (B)
154. Miyazaki H, Matsuoka H, Itabe H *et al.* Hemodialysis impairs endothelial function *via* oxidative stress: effects of vitamin E-coated dialyzer. *Circulation* 2000; 101: 1002–1006 (B)
155. Dhondt A, Vanholder R, Glorieux G *et al.* Vitamin E-bonded cellulose membrane and hemodialysis bioincompatibility: absence of an acute benefit on expression of leukocyte surface molecules. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1140–1146 (B)
156. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ *et al.* High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1703–1708 (B)
157. Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Levin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 104–107 (A)
158. Josephson MA, Fellner SK, Dasgupta A. Improved lipid profiles in patients undergoing high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 361–366 (B)
159. Kimak E, Solski J, Janicka L, Wojtyasiak B, Zagojska M. Effect of dialysis membranes on lipoprotein profile of serum in haemodialysed patients. *Int Urol Nephrol* 1998; 30: 789–798 (B)
160. House AA, Wells GA, Donnelly JG, Nadler SP, Hebert PC. Randomized trial of high-flux *vs* low-flux haemodialysis: effects on homocysteine and lipids. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1029–1034 (A)
161. Hartmann J, Fricke H, Schiffl H. Biocompatible membranes preserve residual renal function in patients undergoing regular hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 366–373 (A)
162. MacCarthy JT, Jenson BM, Squillace DP, Williams AW. Improved preservation of residual renal function in chronic hemodialysis patients using polysulfone dialyzers. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 576–583 (B)
163. Van Stone JC. The effect of dialyzer membrane and etiology of kidney disease on the preservation of residual renal function in chronic hemodialysis patients. *ASAIO J* 1995; 41: M713–M716 (B)
164. Hakim RM, Winyard RL, Husni L, Parker RA, Parker TF. The effect of membrane biocompatibility on plasma beta 2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 472–478 (A)
165. Malberti F, Surian M, Farina M *et al.* Effect of hemodialysis and hemodiafiltration on uremic neuropathy. *Blood Purif* 1991; 9: 285–295 (B)
166. Robles NR, Murga L, Galvan S, Esparrago JF, Sanchez-Casado E. Hemodialysis with cuprophane or polysulfone: effects on uremic polyneuropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 282–287 (A)
167. Danesh FR, Klinkmann J, Yokoo H, Ivanovich P. Fatal cervical spondylarthropathy in a hemodialysis patient with systemic deposition of β_2 -microglobulin amyloid. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 563–566 (B)
168. Kawano M, Muramoto H, Yamada M *et al.* Fatal cardiac beta 2-microglobulin amyloidosis in patients on long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: E4 (B)
169. Kessler M, Netter P, Azoulay E, Mayeux D, Pere P. Dialysis-associated arthropathy: a multicentre survey of 171 patients receiving haemodialysis for over 10 years. *Br J Rheumatol* 1992; 31: 157–162 (B)
170. Locatelli F, Marcelli D, Conte F *et al.* Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999; 55: 286–293 (B)
171. MacDonald SP, Coates PTH, Disney APS. Amyloid, advanced glycation end products, and dialysis related arthropathy. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 193–195 (C)
172. Tan SY, Irish A, Winearls CG *et al.* Long term effect of renal transplantation on dialysis-related amyloid deposits and symptomatology. *Kidney Int* 1996; 50: 282–289 (B)
173. van Ypersele de Strihou C, Jadoul M, Malghem J *et al.* Effect of dialysis membrane and patient's age on signs of dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1991; 39: 1012–1019 (B)
174. Zingraff J, Drěke T. β_2 -microglobulin amyloidosis: past and future. *Artif Organs* 1998; 22: 581–584 (C)
175. Ehlerding G, Schaeffer J, Drommer W *et al.* Alterations of synovial tissue and their potential role in the deposition of β_2 -microglobulin-associated amyloid. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1465–1475 (B)
176. Jadoul M, Garbar C, Noël H *et al.* Histological prevalence of β_2 -microglobulin amyloidosis in hemodialysis: a prospective post-mortem study. *Kidney Int* 1997; 51: 1928–1932 (B)
177. Gejyo F, Odani S, Yamada T *et al.* Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1986; 30: 385–390 (B)
178. Bardin T, Zingraff J, Shirahama T *et al.* Hemodialysis-associated amyloidosis and beta-2 microglobulin. Clinical and immunohistochemical study. *Am J Med* 1987; 83: 419–424 (B)
179. Zaoui P, Stone WJ, Hakim RM. Effect of dialysis membranes on beta₂-microglobulin production and cellular expansion. *Kidney Int* 1990; 38: 962–968 (B)
180. Klinkmann H, Buscaroli A, Stefoni S. β_2 -Microglobulin and low-flux synthetic dialyzers. *Artif Organs* 1998; 22: 585–590 (B)
181. Vanholder RC, Ringoir SM. Intradyalytic body weight changes and dialyzer pore size as main contributing factors to the evolution of beta-2-microglobulin in dialysis. *Blood Purif* 1990; 8: 32–44 (B)
182. Canaud B, Assounga A, Kerr P, Aznar R, Mion C. Failure of a daily haemofiltration programme using a highly permeable mem-

- brane to return β_2 -microglobulin concentrations to normal in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 924–930 (B)
183. Kischle C, Fricke H, Held E, Schiffl H. High-flux hemodialysis postpones clinical manifestation of dialysis-related amyloidosis. *Am J Nephrol* 1996; 16: 484–488 (A)
184. Takenaka T, Itaya Y, Tsuchiya Y, Kobayashi K, Suzuki H. Fitness of biocompatible high-flux hemodiafiltration for dialysis-related amyloidosis. *Blood Purif* 2001; 19: 10–14 (B)
185. Schiffl H, Fischer R, Lang SM, Mangel E. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 840–845 (B)
186. Chanard J, Bindi P, Lavaud S *et al*. Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane. *Br Med J* 1989; 298: 867–868 (B)
187. Mrowka C, Schiffl H. Comparative evaluation of β_2 -microglobulin removal by different hemodialysis membranes: a six-year follow-up [letter]. *Nephron* 1993; 63: 368–369 (B)
188. Miura Y, Ishiyama T, Inomata A *et al*. Radiolucent bone cysts and the type of dialysis membrane used in patients undergoing long-term hemodialysis. *Nephron* 1992; 60: 268–273 (B)
189. Lian JD, Cheng CH, Chang YL, Hsiong CH, Lee CJ. Clinical experience and model analysis on beta-2-microglobulin kinetics in high-flux hemodialysis. *Artif Organs* 1993; 17: 758–763 (B)
190. Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer J *et al*. β_2 -Microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term hemodialysis? *Kidney Int* 1997; 52: 1077–1083 (B)
191. Hou FF, Chertow GM, Kay J *et al*. Interaction between β_2 -microglobulin and advanced glycation end products in the development of dialysis related-amyloidosis. *Kidney Int* 1997; 51: 1514–1519 (B)
192. Miyata T, Oda O, Inagi R *et al*. β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products is a major component of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1993; 92: 1243–1252 (B)
193. Miyata T, Inagi R, Wada Y *et al*. Glycation of human beta 3-microglobulin in patients with hemodialysis-associated amyloidosis: identification of the glycated sites. *Biochemistry* 1994; 33: 12215–12221 (B)
194. Miyata T, Inagi R, Iida Y, Ueda Y *et al*. Involvement of β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 521–528 (B)
195. Miyata T, Iida Y, Ueda Y *et al*. Monocyte macrophage response to β_2 -microglobulin modified with advanced glycation end products. *Kidney Int* 1996; 49: 538–550 (B)
196. Miyata T, Taneda S, Kawai R *et al*. Identification of pentosidine as a native structure for advanced glycation end products in β_2 -microglobulin-containing amyloid fibrils in patients with dialysis-related amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 2353–2358 (B)
197. Motomiya Y, Oyama N, Iwamoto H, Uchimura T, Maruyama I. N epsilon- ϵ -(carboxymethyl)lysine in blood from maintenance hemodialysis patients may contribute to dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1998; 54: 1357–1366 (B)
198. Niwa T, Miyazaki S, Katsuzaki T *et al*. Immunohistochemical detection of advanced glycation end products in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1995; 48: 771–778 (B)
199. Niwa T, Sato M, Katsuzaki T *et al*. Amyloid- β_2 -microglobulin is modified with Ne-(carboxymethyl)lysine in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1996; 50: 1303–1309 (B)
200. Niwa T, Katsuzaki T, Momoi T *et al*. Modification of β_2 -m with advanced glycation end products as observed in dialysis-related amyloidosis by 3-DG accumulating in uremic serum. *Kidney Int* 1996; 49: 861–867 (B)
201. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S *et al*. Amyloid β_2 -microglobulin is modified with imidazolone, a novel advanced glycation end product, in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* 1997; 51: 187–194 (B)
202. Takahashi M, Hoshino H, Kushida K *et al*. The advanced glycation endproduct, pentosidine, in the carpal ligament in patients with carpal tunnel syndrome undergoing hemodialysis: comparison with idiopathic carpal tunnel syndrome. *Nephron* 1989; 80: 444–449 (B)
203. Miyata T, van Ypersele de Strihou C, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of 'carbonyl stress' in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999; 55: 389–399 (C)
204. Iida Y, Miyata T, Inagi R, Sugiyama S, Maeda K. β_2 -Microglobulin modified with advanced glycation end products induces interleukin-6 from human macrophages. Role in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *Biochem Biophys Res Comm* 1994; 201: 1235–1241 (B)
205. Miyata T, Hori O, Zhang J *et al*. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a central mediator of the interaction of AGE- β_2 microglobulin with human mononuclear phagocytes via an oxidant-sensitive pathway. *J Clin Invest* 1996; 98: 1088–1094 (B)
206. Witko-Sarsat V, Friedlander M, Nguyen KT *et al*. Advanced oxidation protein products as novel mediators of inflammation and monocyte activation in chronic renal failure. *J Immunol* 1998; 161: 2524–2532 (B)
207. Garcia-Garcia M, Argiles A, Gouin-Charnet A *et al*. Impaired lysosomal processing of beta2-microglobulin by infiltrating macrophages in dialysis amyloidosis. *Kidney Int* 1999; 55: 899–906 (B)
208. Jadoul M, Ueda Y, Yasuda Y *et al*. Influence of hemodialysis membrane type on pentosidine plasma level, a marker of 'carbonyl stress'. *Kidney Int* 1999; 55: 2487–2492 (B)
209. Argiles A, Garcia-Garcia M, Derancourt J, Mourad G, Demaille JG. Beta 2 microglobulin isoforms in healthy individuals and in amyloid deposits. *Kidney Int* 1995; 48: 1397–1405 (B)
210. Campistol JM, Bernard D, Papastoitis G *et al*. Polymerization of normal and intact β_2 -microglobulin as the amyloidogenic protein in dialysis-amyloidosis. *Kidney Int* 1996; 50: 1262–1267 (B)
211. Chandran PKG, Liggett R, Kirkpatrick B. Patient survival on PAN/AN69 membrane hemodialysis: a ten-year analysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1199–1204 (B)
212. Churchill DN. Clinical impact of biocompatible dialysis membranes on patient morbidity and mortality: an appraisal of the evidence. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 10]: 52–56 (A)
213. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC *et al*. Effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 50: 566–570 (B)
214. Hakim RM. Influence of high-flux biocompatible membrane on carpal tunnel syndrome and mortality. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 338–343 (C)
215. Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE *et al*. Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 349–355 (B)
216. Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE *et al*. Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: results from the USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 276–286 (B)
217. Port FK, Orzol SM, Held PJ, Wolfe RA. Trends in treatment and survival for hemodialysis patients in the United States. *Am J Kidney Dis* 1998; 32 [Suppl 4]: S34–S38 (B)
218. Bommer J, Ritz E, Waldherr R. Silicone-induced splenomegaly. Treatment of pancytopenia by splenectomy in a patient on hemodialysis. *N Engl J Med* 1981; 305: 1077–1079 (B)
219. Bommer J, Gemsa D, Waldherr R, Kessler J, Ritz E. Plastic filing from dialysis tubing induces prostanoid release from macrophages. *Kidney Int* 1984; 26: 331–337 (B)
220. Hoenich NA, Thompson J, Varini E, MacCabe J, Appleton D. Particle spallation and plasticiser (DEHP) release from extracorporeal circuit tubing materials. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 55–62 (B)
221. Hoenich NA. Spallation and plasticizer release from hemodialysis blood tubing: a cause of concern? *Semin Dial* 1991; 4: 227–230 (C)
222. Leong ASY, Disney APS, Gove DW. Spallation and migration of silicone from blood-pump tubing in patients on hemodialysis. *N Engl J Med* 1982; 306: 135–140 (B)
223. Bommer J, Pernicka E, Kessler J, Ritz E. Reduction of silicone particle release during haemodialysis. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985; 21: 287–290 (B)
224. Bommer J, Wilhelms OH, Barth HP, Schindele H, Ritz E. Anaphylactoid reactions in dialysis patients: role of ethylene oxide. *Lancet* 1985; 2: 1382–1385 (B)
225. Flaminio LM, Bergia R, De Angelis L *et al*. The fate of leached di-(2-ethylhexyl)-phthalate (DEHP) in patients on chronic haemodialysis. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 428–434 (B)

226. Flaminio LM, De Angelis L, Ferazza M *et al.* Leachability of a new plasticizer tri-(2-ethylhexyl)-trimellitate from haemodialysis tubing. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 435–441 (B)
227. Gibson TP, Briggs WA, Boone BJ. Delivery of di-2-ethylhexyl-phthalate to patients during hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1976; 87: 519–524 (B)
228. Lewis LM, Flechtner TW, Kerkay J, Pearson KH, Nakamoto S. Bis(2-ethylhexyl)phthalate concentrations in the serum of hemodialysis patients. *Clin Chem* 1978; 24: 741–746 (B)
229. Bousquet J, Maurice F, Rivory JP *et al.* Allergy in long-term hemodialysis. II. Allergic and atopic patterns of a population of patients undergoing long-term hemodialysis. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 605–610 (B)
230. Lemke HD, Heidland A, Schaefer RM. Hypersensitivity reactions during haemodialysis: role of complement fragments and ethylene oxide antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 264–269 (B)
231. Marshall CP, Pearson FC, Sagona MA *et al.* Reactions during hemodialysis caused by allergy to ethylene oxide gas sterilization. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 563–567 (B)
232. Pearson F, Bruszer G, Lee W *et al.* Ethylene oxide sensitivity in hemodialysis patients. *Artif Organs* 1987; 11: 100–103 (B)
233. Rumpf KW, Seubert S, Seubert A *et al.* Association of ethylene-oxide-induced IgE antibodies with symptoms in dialysis patients. *Lancet* 1985; 2: 1385–1387 (B)
234. Link A, Buttner K. Steam sterilization: a suitable alternative? *Med Device Technol* 1992; 3: 45–47 (C)
235. Robson MD, Charoenpanich R, Kant KS *et al.* Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient well being. Analysis of the incidence of symptoms and events and description of a syndrome associated with new dialyzer use. *Am J Nephrol* 1986; 6: 101–106 (B)
236. Santoro A, Ferrari G, Francioso A *et al.* Ethylene-oxide and steam-sterilised polysulfone membrane in dialysis patients with eosinophilia. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 329–335 (B)
237. Villaroel F, Ciarkowski A. A survey of hypersensitivity reactions in hemodialysis. *Artif Organs* 1985; 9: 231–238 (B)
238. Daugirdas JT, Potempa LD, Dinh N *et al.* Plate, coil, and hollow-fiber cuprammonium cellulose dialyzers: discrepancy between incidence of anaphylactic reactions and degree of complement activation. *Artif Organs* 1987; 11: 140–143 (B)
239. Dolovich J, Evans S, Baurmeister U *et al.* Antibody responses to hemodialysis-related antigens in chronic hemodialysis patients. *Artif Organs* 1987; 11: 93–96 (B)
240. Röckel A, Klinke B, Hertel J *et al.* Allergy to dialysis materials. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 646–652 (B)
241. Crocker JF, Blecher SR, Safe SH. Chemically induced polycystic kidney disease. *Prog Clin Biol Res* 1983; 140: 281–296 (B)
242. Nassberger L, Arbin A, Ostelius J. Exposure of patients to phthalates from polyvinyl chloride tubes and bags during dialysis. *Nephron* 1987; 45: 286–290 (B)
243. Yakubovich M, Vienken J. Is there a need for plasticizer-free biomaterials in dialysis therapy? *Med Device Technol* 2000; 11: 12–21 (C)
244. Yanagita T, Satoh M, Nomura H, Enomoto N, Sugano M. Alteration of hepatic phospholipids in rats and mice by feeding di-(2-ethylhexyl)adipate and di-(2-ethylhexyl)phthalate. *Lipids* 1987; 22: 572–577 (B)
245. Hakim RM, Breillatt J, Lazarus JM, Port FK. Complement activation and hypersensitivity reactions to dialysis membranes. *N Engl J Med* 1984; 311: 878–882 (B)
246. Hertel J, Kimmel PL, Phillips TM, Bosch J. Eosinophilia and cellular cytokine responsiveness in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1244–1252 (B)
247. Vanherweghem JL, Goldman M, Tielemans C. Eosinophilia in chronic dialysis. *Semin Dial* 1990; 3: 171–177 (C)
248. Parnes EL, Shapiro WB. Anaphylactoid reactions in hemodialysis patients treated with the AN69 dialyzer. *Kidney Int* 1991; 40: 1148–1152 (B)
249. Schaefer RM, Schaefer L, Horl WH. Anaphylactoid reactions during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1994; 42 [Suppl 1]: S44–S47 (C)
250. Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M *et al.* Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int* 1990; 38: 982–984 (B)
251. Verresen L, Fink E, Lemke HD, Vanrenterghem Y. Bradykinin is a mediator of anaphylactoid reactions during hemodialysis with AN69 membranes. *Kidney Int* 1994; 45: 1497–1503 (B)
252. Schulman G, Hakim R, Arias R *et al.* Bradykinin generation by dialysis membranes: possible role in anaphylactic reaction. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1563–1569 (B)
253. Saracho R, Martin-Malo A, Martinez I, Aljama P, Montenegro J. Evaluation of the Losartan in Hemodialysis (ELHE) Study. *Kidney Int* 1998; 53 [Suppl 68]: S125–S129 (B)
254. Coppo R, Amore A, Cirina P *et al.* Bradykinin and nitric oxide generation by dialysis membranes can be blunted by alkaline rinsing solutions. *Kidney Int* 2000; 58: 881–888 (B)
255. Amore A, Gyarnieri G, Atti M, Schena FP, Coppo R. Use of alkaline rinsing solution to prevent hypersensitivity reactions during hemodialysis: data from a multicentre retrospective analysis. *J Nephrol* 1999; 12: 383–389 (B)
256. Brown CH, Leverett LB, Lewis CW, Alfrey CP, Hellums JD. Morphological, biochemical, and functional changes in human platelets subjected to shear stress. *J Lab Clin Med* 1975; 86: 462–471 (B)
257. Dewitz TS, MacIntire LV, Martin RR. Alteration of human leukocyte chemotaxis, chemiluminescence, and HMP shunt activity caused by mechanical trauma. *Artif Organs* 1980; 4: 311–317 (B)
258. Hombrouckx RO, De Vos JY, Larno LA *et al.* (A)typical symptoms during single needle dialysis. *ASAIO Trans* 1990; 36: M335–M337 (B)
259. Sreedhara R, Itagaki I, Hakim RM. Uremic patients have decreased shear-induced platelet aggregation mediated by decreased availability of glycoprotein IIb–IIIa receptors. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 355–364 (B)
260. De Wachter DS, Verdonck PR, Verhoeven RF, Hombrouckx RO. Red cell injury assessed in a numeric model of a peripheral dialysis needle. *ASAIO J* 1996; 42: M524–M529 (B)

РАЗДЕЛ IV. Чистота диализных растворов

Введение

Диализная жидкость – среда, циркулирующая в контакте с кровью пациента в ходе сеанса гемодиализа, что обеспечивает перемещение веществ из организма пациента в наружную среду и наоборот. Диализная жидкость представляет собой изотоничный раствор электролитов, по мере необходимости приготавливаемый системой диализной машины из очищенной воды, разводя в определенных пропорциях концентрат электролитного раствора (канистры) или порошка (картриджи), и которая может в определенном смысле рассматриваться как продолжение внеклеточного пространства пациента. Поэтому качество и чистота диализной жидкости – одна из основных проблем заместительной почечной терапии [1, 2]. Действительно, наличие загрязнений в диализной жидкости подвергает пациентов риску накопления токсических веществ (острое и хроническое воздействие), активации белков и/или клеток (острая или хроническая стимуляция). В любом случае чистота диализной жидкости обеспечивается комплексом процессов и технологий, в котором любое слабое звено может оказать существенное воздействие на конечный результат.

Чтобы облегчить понимание представленных рекомендаций, мы последовательно рассмотрим стадии производства диализной жидкости. Эти рекомендации разделены на четыре основных темы:

- системы очистки воды;
- устройство, поддерживающее пропорции растворов;
- электролитные концентраты;
- чистота диализной жидкости как составляющая гемосовместимости системы диализа и процессы, обеспечивающие гарантию качества.

IV.1. СИСТЕМЫ ОЧИСТКИ ВОДЫ

С первых дней развития диализа известно, что вода, применяемая для диализа, должна очищаться для предотвращения серьезных побочных реакций, связанных с загрязнением воды [3–8]. Это означает, что все типы загрязнений (частицы, растворенные вещества, такие, как ионы, микроэлементы, органические вещества, азотистые соединения, а также микроорганизмы) должны удаляться перед поступлением воды в диализный аппарат.

Рекомендация IV.1

А. Современный гемодиализ требует использования воды, удовлетворяющей, по меньшей

мере, Европейской Фармакопее. При проведении же конвективных процедур и высокопоточного диализа настоятельно рекомендуется использование сверхчистой воды.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации IV.1

В соответствии с требуемым качеством воды сложность и стоимость установок очистки могут существенно меняться. Можно выделить две основные градации качества воды для гемодиализа: (1) чистая и (2) сверхчистая вода.

Чистая вода производится системами, применяемыми для обычного гемодиализа [9]. Обработка воды основана на различных технических процессах, детально рассмотренных в Приложении [10]. Чистая вода производится системами очистки, состоящими из предочистки (смягчитель воды, активированный уголь, микрофильтры), обратного осмоса (RO) [11] и деионизатора [12, 13], применяемого, прежде всего, с целью предупреждения алюминиевой интоксикации [14–16], но также и других загрязнений [17–20]. Микробиологическая загрязненность воды должна находиться в пределах, соответствующих Европейской Фармакопее («бактериальный счет» <100 колоний-формирующих единиц на мл (CFU/мл) и уровень эндотоксина <0,25 Ед/мл). Предельно допустимые уровни различных показателей чистоты воды представлены в табл. 1.

Предельно допустимые уровни контаминации воды и методы их определения, рекомендованные Европейской Фармакопеей в сравнении со стандартами Ассоциации по совершенствованию медицинского инструментария (ААМІ), приведены в табл. 2.

Сверхчистая вода может использоваться на регулярной основе для проведения всех видов процедур. Сверхчистая вода чрезвычайно желательна при использовании высокопоточного диализа и является основным требованием при проведении методик с использованием замещающей жидкости, приготавливаемой on-line (on-line гемофильтрации, ГФ, или гемодиализа, ГДФ) [21]. Для достижения такой цели могут использоваться различные дополнительные устройства и методы [22]. Они также приведены в Приложении. Наиболее распространены системы водоочистки, основанные на стандартной предочистке и двойном последовательном обратном осмосе (RO). Бактериальная контаминация в таком случае удовлетворяет более жестким стандартам (табл. 1).

Таблица 1

Предельно допустимые уровни различных показателей чистоты воды

Максимальные уровни	ААМІ-стандарт	Европейская Фармакопея		
		Обычная вода	Чистая вода	Сверхчистая вода
Бактериальная контаминация (CFU/мл)	200	<100	<0,1	<0,000001
Бактериальный эндотоксин (IU/мл)	<2	<0,25	<0,03	<0,03

Сравнение уровней максимальных показателей загрязненности воды и методик, рекомендованных Европейской Фармакопеей и ААМІ

Вид загрязнения	Метод определения	Максимальная концентрация (мг/мл)	
		ААМІ	Евр. Фармакопея
Алюминий	Атомная абсорбционная	0,0100	0,0100
Сурьма	спектрометрия	0,0060	0,0060
Мышьяк	“_____”	0,0050	0,0050
Барий	“_____”	0,1000	0,1000
Бериллий	“_____”	0,0004	0,0004
Кадмий	“_____”	0,0010	0,0010
Кальций	“_____”	2 (0,05 ммоль/л)	2 (0,05 ммоль/л)
Хлорамин	Колориметрический	0,1000	0,1000
Хром	Атомная абсорбционная	0,0140	0,0140
Медь	спектрометрия	0,1000	0,1000
Цианид	Спектрофотометрия	0,0200	0,0200
Фтор	Молекулярная фотолюминесценция	0,2000	0,2000
Свободный Cl	Колориметрический	0,5000	0,5000
Свинец	Атомная абсорбционная	0,0050	0,0050
Магний	спектрометрия	4 (0,16 ммоль/л)	2 (0,08 ммоль/л)
Ртуть	“_____”	0,0002	0,0010
Нитраты	Колориметрический	2,0000	2,0000
Калий	Пламенная фотометрия	8 (0,2 ммоль/л)	2 (0,08 ммоль/л)
Селен	Атомная абсорбционная	0,0900	0,0900
Серебро	спектрометрия	0,0050	0,0050
Натрий	Пламенная фотометрия	70 (3,0 ммоль/л)	50 (2,2 ммоль/л)
Сульфаты	Турбидиметрический метод	100	100
Таллий	Атомная абсорбционная	0,0020	0,0020
Цинк	спектрометрия	0,1000	0,1000

IV.2. ТЕХНИЧЕСКОЕ УСТРОЙСТВО СИСТЕМ ВОДООЧИСТКИ

Для того чтобы гарантировать постоянное приготовление адекватно очищенной воды, необходимо оптимизировать конструкцию систем очистки [23].

Рекомендация IV.2

А. Системы очистки воды должны состоять из предочистки и модуля обратного осмоса (RO), напрямую соединенного с диализными машинами. Необходимо избегать применения накопительных баков. Материал труб должен разрабатываться с учетом опасности бактериальной контаминации и легко поддаваться дезинфекции.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации IV.2

Инженерные решения по оптимальной компоновке различных частей системы водоочистки заключаются в правильном подборе размеров, расположения и чистоты с целью обеспечения достаточного качества конечного продукта. Комбинация предочистки (смягчитель, активированный уголь, микрофильтры), модуля обратного осмоса RO и прямой доставки воды (по возможности без использования накопительных емкостей) к аппаратам представляет собой минимальную техническую конфигурацию, предназначенную для производства чистой воды и предупреждения бактериальной контаминации [24].

Альтернативной опцией для производства более качественной воды является система, «пропускающая» воду

через второй модуль RO и/или постоянно действующие электромеханические деионизаторы. Такая конфигурация используется в производстве полупроводников и способна производить сверхчистую воду, удовлетворяющую самым строгим критериям очистки. В этом случае сопротивление воды превышает 1,5 МОм, а бактериальная контаминация бывает меньше 0,1 CFU/мл.

Для предупреждения бактериальной контаминации и формирования биологической пленки система подачи чистой воды должна проектироваться особенно тщательно [25, 26]. Подходящими материалами для трубопровода являются нержавеющая сталь, полиэтилен, пластик – акрилонитрил-бутадиен-стирен, поливинилфторид, полипропилен, поливинилхлорид, удовлетворяющий санитарным нормам. Малый внутренний диаметр труб и высокая скорость потока может поддерживать высокое напряжение сдвига. Наибольшее внимание надо уделять правильной разводке трубопровода, стремиться к линейной конфигурации, обеспечивающей постоянный высокоскоростной поток без застоных зон и мертвых пространств, а также боковых отводов.

IV.3. КОНТРОЛЬ И ОБСЛУЖИВАНИЕ СИСТЕМ ВОДООЧИСТКИ

Контроль качества очистки воды заключается в отслеживании двух основных аспектов: химической и микробиологической чистоты.

Рекомендация IV.3.1

А. Химическая и бактериологическая чистота воды для диализа должна отслеживаться рутинно и регулярно, а результаты – документиро-

ваться. Должны документироваться и мероприятия, применяемые при превышении лимитов загрязненности. Такие мероприятия включают и временное закрытие диализного центра при превышении допустимых уровней загрязненности воды.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации IV.3.1

В этом разделе суммированы основные требования к контролю химической чистоты воды для гемодиализа.

Необходимо знать, что контроль систем водоочистки осуществляется на двух уровнях: первый – оценка новой системы после завершения монтажа; второй – наблюдение за работой системы в процессе эксплуатации. В фазе оценки (3 месяца) необходим еженедельный контроль для подтверждения того, что система водоочистки работает нормально. В фазе наблюдения за работой рекомендуется ежеквартальный мониторинг. Детали приведены в табл. 3 и 4. Оценка системы водоочистки проводится каждый раз, когда она вскрывалась или проводились какие-то другие работы с ней или разводящим трубопроводом.

Эффективность работы смягчителя отслеживается ежедневно (до начала сеансов диализа) посредством измерения жесткости воды непосредственно после смягчителя с использованием одноразового набора для титрования (разрешение < 1 мг/л) или с постоянным использованием чувствительного автоматического устройства (Testomat®) с системой тревоги. Процесс регенерации смягчителя воды должен быть адаптирован к объему смолы и соли. Регенерация проводится ежедневно.

Удаление хлорамина активированным углем важно для предупреждения повреждения мембраны RO и реакций гемолиза у пациентов [27]. Контроль осуществляется ежедневно с применением соответствующих дозирующих наборов и должен постоянно мониторироваться измерением свободного хлорамина (Chlorometer) в контуре.

Эффективность системы RO и/или деионизаторов контролируется ежедневно измерением сопротивления фильтрованной воды с использованием соответствующей аппаратуры [28, 29].

Мониторинг качества конечного продукта осуществляется 1 раз в месяц или один раз в полгода в зависимости от фазы использования. Основные загрязнители воды должны проверяться при помощи соответствующих методик, как указано в табл. 4. Должны учитываться максимально допустимые концентрации для предупреждения интоксикации [30]. Химический мониторинг воды – неотъемлемая часть процесса обеспечения качества диализной терапии.

Рекомендация IV.3.2

А. Мониторинг бактериологической чистоты воды, подающейся к диализным аппаратам, должен осуществляться еженедельно в фазе оценки работы системы и, по меньшей мере, ежемесячно в фазе устойчивой работы системы.

(Уровень доказанности: C)

Таблица 3

Частота исследований химической чистоты воды в фазе оценки системы и в фазе наблюдения

Частота	Период оценки – 3 месяца	Период наблюдения – 12 месяцев
Водопроводная вода	x	x
Смягченная вода	x	
RO/DI/UF-вода	x	x
Вход в систему раздачи	x	
Вход в диализный аппарат	x	x

Таблица 4

Частота исследований содержания различных элементов в фазе оценки и фазе мониторинга

Частота	Период оценки – 3 месяца*	Период наблюдения – 12 месяцев**
Алюминий	Раз в месяц	Раз в месяц
Сурьма	Раз в месяц	Раз в полгода
Мышьяк	Раз в месяц	Раз в полгода
Барий	Раз в месяц	Раз в полгода
Бериллий	Раз в месяц	Раз в полгода
Кадмий	Раз в месяц	Раз в полгода
Кальций	Раз в день	Раз в день
Хлор и хлорамины	Раз в день	Раз в день
Хром	Раз в месяц	Раз в квартал
Медь	Раз в месяц	Раз в месяц
Фтор	Раз в месяц	Раз в полгода
Свинец	Раз в месяц	Раз в месяц
Магний	Раз в день	Раз в день
Ртуть	Раз в месяц	Раз в полгода
Нитраты	Раз в месяц	Раз в полгода
Калий	Раз в день	Раз в день
Селен	Раз в месяц	Раз в полгода
Серебро	Раз в месяц	Раз в полгода
Натрий	Раз в день	Раз в день
Сульфаты	Раз в месяц	Раз в полгода
Таллий	Раз в месяц	Раз в полгода
Цинк	Раз в месяц	Раз в полгода

* Повторная фаза оценки – после технических вмешательств, ежегодного обслуживания.

** Более частый контроль необходим при локальных рисках или в соответствии с требованиями, обязательными для конкретной страны.

Комментарии к рекомендации IV.3.2

Бактериальная загрязненность воды – общий недостаток всех систем водоочистки, что может быть причиной бактериемии и/или пирогенных реакций [31–33]. Бактериальному росту способствует наличие в системе смолы, активированного угля, фильтров, которые представляют собой превосходную среду для роста бактерий, а также плохая разработка устройства системы с наличием застойных зон. Поэтому необходимо установить правила обслуживания системы, обеспечивающие профилактику формирования биологической пленки [34, 35]. Поддержание чистоты систем требует применения профилактических мер, включающих частые циклы дезинфекции (химической, термической или смешанной) всех звеньев системы, замену фильтров и смолы в соответствии с размерами и степенью загрязненности, а также удаление

микробной биологической пленки из системы циркуляции.

Микробиологический мониторинг – составная часть процесса обеспечения качества воды. Должен быть принят протокол, документирующий степень контаминации всех звеньев системы водоочистки. Для обеспечения оценки надежности ее работы в ключевых точках системы должны располагаться устройства для забора проб. Пробы воды культивируются в соответствии с методами, предложенными в Приложении. Частота исследований и используемые методы должны быть адаптированы к степени загрязненности звеньев системы очистки воды и к частоте дезинфекции системы (табл. 5).

Методы, применяемые для микробиологического мониторинга, также приведены в Приложении. В отличие от рекомендаций Европейской Фармакопеи мы настоятельно рекомендуем использование более чувствительного метода. Он заключается в культивировании слоя, покрывающего 0,45-микронную мембрану после фильтрации большого объема (100 мл как минимум) исследуемой воды [36]. После забора пробы мембрана помещается в питательную среду, способствующую росту бактерий, выращенных из воды. Использование бедных питательных сред (R2A) при температуре 20–22 °С в течение длительного периода (7 дней) является более чувствительным методом выявления и количественной оценки бактериальной загрязненности воды [37, 38]. Микробиологический мониторинг должен фокусироваться на «критических» точках системы очистки воды: после смягчителя и емкости с активированным углем и на входе в диализные машины. Частота исследований должна быть еженедельной в фазе поддержания и еженедельной в фазе оценки системы. Наличие бактериального эндотоксина должно определяться при помощи чувствительного лимулюс-амеболитатного (LAL) теста с предельным выявлением 0,03 EU/мл [39–42]. В последнее время предложены новые наборы для выявления пептидогликанов, активирующих выработку цитокинов и не распознающихся LAL-тестом [43]. Содержание эндотоксина в воде, поступающей в диализные аппараты, должно определяться ежеквартально или чаще в случае использования on-line. Документирование и накопление данных о микробиологических свойствах воды – неперенный компонент процесса обеспечения качества диализной терапии.

Таблица 5
Частота исследования бактериальной контаминации в фазе оценки и фазе наблюдения

Частота	Период оценки – 3 месяца	Период наблюдения – 12 месяцев
Водопроводная вода	Еженедельно	Ежемесячно
Смягченная вода	Еженедельно	
RO/DI/UF-вода	Еженедельно	
Вход в систему раздачи	Еженедельно	
Вход в диализный аппарат	Еженедельно	Ежемесячно
Диализат на выходе из аппарата	Еженедельно	Ежемесячно

* Повторная фаза оценки – после технических вмешательств, ежегодного обслуживания.

Рекомендация IV.3.3

А. Регулярные и эффективные процедуры дезинфекции – составляющая часть поддержания гигиенических кондиций систем очистки воды. Периодичность, тип дезинфекции (химическая, тепловая, смешанная), смена компонентов (фильтров, смолы) определяются производителем и адаптируются в зависимости от результатов микробиологического мониторинга. Полная дезинфекция частей системы должна производиться как минимум ежемесячно. (Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации IV.3.3

Хотя практически невозможно выработать какие-то общие правила, можно утверждать, что частая дезинфекция систем водоочистки необходима для предупреждения бактериальной контаминации. При запуске новой системы рекомендуется еженедельная дезинфекция сред и трубопровода. После этого периодичность дезинфекции должна быть адаптирована в зависимости от конфигурации системы и результатов мониторинга [44]. Оптимальная периодичность дезинфекции устанавливается в зависимости от степени и скорости повторного загрязнения после предыдущей дезинфекции [45]. Рано начатая эффективная дезинфекция является единственным средством предупреждения формирования микробной пленки в системе трубопровода.

Периодичность, тип дезинфекции, концентрация и время экспозиции химического вещества зависят от природы материала, из которого сделана система циркуляции, и должны определяться в соответствии с рекомендациями производителя, чтобы не повредить его. Полную дезинфекцию систем водоочистки, включая систему обратного осмоса RO и/или деионизатор и систему разводки, крайне желательно производить как минимум ежемесячно.

Периодическая замена компонентов системы водоочистки, таких, как смолы (смягчитель, деионизатор), активированный уголь и фильтры, проводится в соответствии с результатами микробиологического контроля и сроком их службы [46]. Это эффективный способ предупреждения обсеменения системы из высококонтаминированных смол.

IV.4. УСТРОЙСТВО, ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЕ ПРОПОРЦИИ РАСТВОРОВ

Гемодиализные аппараты включают системы, в которых в определенных пропорциях смешиваются электролитные концентраты (или порошки) и очищенная вода и производится диализирующая жидкость с определенными характеристиками (электролитный состав, pH, температура, поток диализата), устанавливаемыми на мониторе в соответствии с медицинскими предписаниями. Конечный состав диализной жидкости обеспечивается самой диализной машиной и гарантируется производителем, а также определяется условиями обращения с аппаратами. Этот конкретный пункт не станет предметом нашего обсуждения. Тем не менее

важно напомнить, что каждый пользователь несет ответственность за безопасное использование и хорошее функционирование диализного аппарата в процессе лечения. Это основное предписание по безопасности, применимое в любых обстоятельствах и для каждого сеанса диализа.

Рекомендация IV.4.1

А. Безопасное проведение любого сеанса диализа требует стандартного состава диализной жидкости и полного удаления любого дезинфицирующего раствора до начала диализа.

(Уровень доказанности: С)

Комментарий к рекомендации IV.4.1

Следуя основным правилам безопасности, необходимо определить в соответствии с типом аппарата и способом его использования те параметры, которые должны быть проверены перед началом диализа. Для этого пользователь должен убедиться в следующем:

- Диализный аппарат правильно продезинфицирован перед использованием.
- Раз в месяц для оценки правильности работы устройства, поддерживающего пропорции растворов, в сертифицированной лаборатории проведен необходимый химический анализ состава диализной жидкости.
- Используемый дезинфицирующий раствор полностью удален из диализного аппарата. Это основная ступень, которую нельзя миновать из-за возможности серьезных осложнений [47]. В соответствии с типом химического дезинфицирующего раствора разрабатываются чувствительные тесты в виде полосок или хромогенные жидкостные тесты [48]. Отрицательный тест документируется в диализной машине и формуляре с программой диализа.

Рекомендация IV.4.2

А. Для снижения риска пирогенных реакций и бактериемии диализная жидкость должна, как минимум, соответствовать микробиологическим стандартам Европейской Фармакопеи.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации IV.4.2

Стандартное использование сверхчистой воды для снабжения диализных машин недостаточно для того, чтобы гарантировать микробиологическую чистоту диализирующей жидкости. Бикарбонатный диализат является прекрасной средой для бактериального роста и может быть причиной бактериемии и/или пирогенных реакций [49, 50]. Устройства, поддерживающие пропорции растворов, вследствие сложности своей системы циркуляции облегчают рост бактерий. Многие факторы, в том числе устройство самой системы циркуляции диализной машины и неадекватная дезинфекция, усиливают бактериальный рост и формирование микробной пленки в контуре [51, 52]. Бактериальная контаминация диализата и присутствие в

нем бактериальных продуктов создают новые потенциальные опасности (пирогенные реакции, активация протеинов) для диализных пациентов и могут быть предупреждены использованием сверхчистого диализата (UPD) [53, 54].

Рекомендация IV.4.3

А. Сверхчистый диализат (UPD), в котором эндотоксин и бактерии не определяются, абсолютно необходим при on-line гемофильтрации или гемодиализации. Для минимизации воспаления диализные центры должны внедрять UPD при проведении всех диализных методов лечения. Регулярное и рутинное производство UPD основано на использовании ультрафильтров в диализных магистралях.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации IV.4.3

Почечная заместительная терапия, оказывающая предпочтение методам конвективного масс-переноса (гемофильтрация и гемодиализация), требует приготовления замещающей жидкости on-line [55–57]. Для таких видов терапии необходимы более жесткие правила поддержки функционирования систем. Дезинфекция – химическая или тепловая – должна проводиться после каждого сеанса лечения. Очистка и удаление солей жесткости из диализных аппаратов должны проводиться ежедневно. On-line методы, такие, как гемофильтрация и гемодиализация, требуют использования сертифицированных диализных аппаратов, осуществляющих «холодную стерилизацию» диализной жидкости при помощи ультрафильтров [58–60]. До сих пор ультрафильтрация диализной жидкости является единственным методом, надежно и эффективно используемым в клинике [61]. Эффективность ультрафильтрации определяется двумя механизмами: задержкой микроорганизмов во входящей жидкости при просеивании через мембрану и удалением эндотоксина за счет адсорбции [62, 63]. Два ультрафильтра, помещенные последовательно, представляются оптимальным вариантом, полностью гарантирующим абсолютную безопасность с точки зрения чистоты диализной жидкости. Однако необходимо подчеркнуть, что такая система имеет определенные недостатки и ограничения. Во-первых, ультрафильтры, установленные в систему циркуляции, подвергаются воздействию дезинфицирующих растворов. Продолжительная и/или повторяющаяся экспозиция химических дезинфицирующих растворов может изменять барьерные свойства ультрафильтров [64]. Поэтому необходимо с определенной периодичностью менять ультрафильтры для поддержания эффективности процесса холодной стерилизации. Во-вторых, введение ультрафильтров в систему циркуляции диализата приводит к увеличению времени промывки после химической дезинфекции. Время промывки должно быть переустановлено в соответствии с рекомендациями производителя. В-третьих, обработка и дезинфекция диализной машины, оснащенной on-line системой и/или ультрафильтрами, долж-

ны проводиться в строгом соответствии с инструкцией производителя.

Рекомендация IV.4.4

А. Регулярная дезинфекция и поддержание гигиенических кондиций устройств, обеспечивающих пропорции растворов, необходимы для предупреждения размножения микробов и формирования микробной пленки в системе циркуляции. Дезинфекция диализных аппаратов после каждого сеанса рекомендуется для предупреждения микробной контаминации и переноса вирусных инфекций.
(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации IV.4.4

Поддержание гигиенических кондиций диализных аппаратов необходимо для постоянного производства чистых диализирующих растворов [65]. Это включает регулярную промывку гидравлической системы детергентами для удаления органических отложений, обработку кислотными растворами для растворения преципитатов фосфата и кальция, а также дезинфекцию – химическую или тепловую. При высоком уровне контаминации и/или наличии микробной пленки рекомендуется замена трубок гидравлической системы. В любом случае очистка, декальцификация и дезинфекция должны проводиться в соответствии с рекомендациями производителя для предупреждения повреждения материалов и обеспечения эффективности этих процедур [64]. Наконец, для определения периодичности дезинфекции требуются четкий микробиологический мониторинг машин, а также всестороннее рассмотрение схемы гидравлики. Регулярный микробиологический контроль диализной жидкости необходим для оптимизации периодичности дезинфекции и проверки ее эффективности.

IV.5. ЭЛЕКТРОЛИТНЫЕ КОНЦЕНТРАТЫ

Электролитные концентраты требуются для приготовления диализной жидкости. Исходные жидкие концентраты поставляются в двух отдельных пластиковых контейнерах (А – для кислого, В – для бикарбонатного) и используются диализным аппаратом для приготовления диализирующего раствора. На сегодняшний день бикарбонат часто поставляется в виде растворимого порошка, который разводится до насыщенного раствора диализным аппаратом. Концентраты могут быть источником бактериальной контаминации диализата, особенно это касается бикарбонатного концентрата, представляющего собой исключительную среду для бактериального роста [66]. Соли, используемые для приготовления концентратов, могут быть также источником интоксикации металлами [67].

Рекомендация IV.5

А. С бикарбонатным концентратом надо обращаться осторожно для предупреждения бактериальной контаминации после вскрытия кон-

тейнера. Использование ранее открытой канистры не рекомендуется.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации IV.5

Электролитные концентраты – потенциальный источник микробного загрязнения диализата. Централизованная подача бикарбонатного диализата не рекомендуется. Строго рекомендовано использование стерильных жидких концентратов для снижения риска бактериальной контаминации диализата. Однако из-за того, что концентраты рассматриваются как атрибут медицинского оборудования, стерильность и апиrogenность могут не быть гарантированы производителем. Жидкие бикарбонатные концентраты обычно производятся в стерильных условиях, которые поддерживаются практически вплоть до открывания пластикового контейнера. Бактериальная контаминация происходит в момент открывания контейнера (воздушная контаминация) и при опускании в контейнер заборника концентрата (контаминация стержнем заборника). Поэтому важно сохранять заборник концентрата в чистоте и регулярно его дезинфицировать с целью уменьшения бактериального загрязнения. Бикарбонатные контейнеры могут быть источником размножения бактерий в ходе продолжительного сеанса диализа. Закрытие контейнера крышкой сразу после введения в него заборника концентрата необходимо для уменьшения количества бактерий, попадающих в концентрат из воздуха, и их последующего размножения. Бикарбонатные растворы должны храниться при низкой температуре в чистом темном складском помещении для предупреждения бактериального и грибкового роста.

Хранение бикарбоната в виде порошка позволяет снизить риск бактериальной контаминации до растворения. После растворения теплый бикарбонатный раствор вновь превращается в идеальную среду для бактериального роста, что делает применение порошка благоприятным в отношении степени бактериальной контаминации.

Добавление глюкозы в диализирующий раствор часто оправдывают, ссылаясь на лучшую переносимость диализа у пациентов с диабетом и престарелых [68, 69]. Исследований, дающих оценку риска микробной контаминации при добавлении глюкозы к кислому концентрату, не проводилось.

IV.6. ЧИСТОТА ДИАЛИЗНЫХ РАСТВОРОВ: ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ДЛЯ ГЕМОСОВМЕСТИМОСТИ СИСТЕМЫ ДИАЛИЗА

В течение последнего десятилетия проблема микробиологической контаминации диализной жидкости составляет основной предмет озабоченности специалистов [70–72]. В начале 80-х годов считалось, что основной целью очищения диализной жидкости является профилактика пирогенных реакций, связанных с использованием бикарбонатного буфера и феноменом обратной фильтрации (обратная фильтрация, обратная диффузия) диализной жидкости в кровь пациента [73]. В этом контексте роль диализной мембраны наиболее важна для предупреждения пассажа веществ, активиру-

ющих выброс цитокинов из диализной жидкости [74–77], и/или иммунизации против эндотоксина диализной жидкости [78]. Со второй половины 90-х годов чистота диализной жидкости рассматривается как один из основных факторов в комплексе гемосовместимости [79–82].

Сверхчистый диализат (UPD) – концепция, введенная в середине 90-х годов, предполагающая производство стерильного апиrogenного диализата непосредственно в ходе диализа путем «холодной стерилизации» с использованием ультрафильтров [83]. Последние несколько лет наблюдается тенденция в сторону использования сверхчистого диализата и при обычном современном диализе, что поможет избежать опасностей, связанных с контаминацией диализата [84–88].

Рекомендация IV.6.1

А. Постоянное использование сверхчистого диализата (UPD) представляется желательным у пациентов, длительно находящихся на диализе, с целью предупреждения и/или отсрочки развития поздних осложнений диализной терапии.

(Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации IV.6.1

Некоторые научные публикации посвящены благоприятному воздействию использования сверхчистого диализата (UPD) на уменьшение частоты патологии, связанной с диализом [89, 90].

В других исследованиях (*in vitro, ex vivo, in vivo*) показано, что контаминированный диализат может вызывать продукцию цитокинов [91–95]. Напротив, использование UPD предупреждает активацию клеток крови и снижает продукцию и/или высвобождение провоспалительных цитокинов [96–99]. В клинических исследованиях *in vivo* показано благоприятное воздействие слабого уровня контаминации диализата [100, 101]. Такое положительное воздействие UPD остается, однако, дискуссионным, и в некоторых исследованиях не показано значимого эффекта на продукцию цитокинов, несмотря на использование контаминированного диализата и высокопроницаемых мембран [102].

В продолжительных клинических исследованиях показано, что использование UPD сочетается с различными благоприятными эффектами: снижением частоты пирогенных диализных реакций [103–105], предупреждением развития скрытого хронического воспаления [106–109], существенным снижением частоты β 2-м-амилоидоза [110–112], уменьшением потребности в эритропоэтине [113]. К несчастью, большинство из этих исследований – неконтролируемые и нерандомизированные, что снижает значимость их результатов.

На этой стадии важно помнить, что производство диализата – сложный процесс, состоящий из многих звеньев, включающих системы водоочистки, систему подачи воды, устройство, поддерживающее пропорции растворов, концентраты [114]. Соответственно микробиологическая чистота конечного диализата суммирует эффективность всех этих процессов. Необходимо отдавать себе отчет в том, что UPD невозможно произ-

водить лишь за счет установки системы ультрафильтров в циркуляцию диализного аппарата [115]. Необходимо рассматривать все компоненты, перечисленные выше. Однако производство UPD возможно при использовании современных систем водоочистки, оптимально разработанных диализных аппаратов и концепции глобального контроля качества [116].

Рекомендация IV.6.2

А. Успех в достижении чистоты диализата на долгосрочной основе базируется на совместной работе всего персонала, требует четкого протокола, постоянного документирования данных и принятия неотложных мер в случае отклонения результатов исследований от нормы.

(Уровень доказанности: С)

Комментарий к рекомендации IV.6.2

Регулярная работа по улучшению очистки диализата в соответствии с вышеописанными стандартами является постоянной задачей любого диализного центра, которая, однако, достигается достаточно редко [117–120]. Возможный успех может основываться на постоянной работе всего персонала диализного подразделения (технических работников, сестер, фармацевтов, микробиологов, врачей), при этом необходимо четко придерживаться определенных протоколов [121–123].

Список литературы

1. Lonnemann G, Kraulzig S, Koch KM. Quality of water and dialysate in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 946–949 (C)
2. Brunet P, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 578–580 (C)
3. Gordon SM, Drachman J, Bland LA, Reid MH, Favero M, Jarvis WR. Epidemic hypotension in a dialysis center caused by sodium azide. *Kidney Int* 1990; 37: 110–115 (C)
4. Bello VA, Gitelman HJ. High fluoride exposure in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1990; 15: 320–324 (C)
5. Walhen RL, Burcham CW Jr. Understanding the dangers of fluoride during dialysis. *Nephrol News Issues* 1993; 7: 32–36 (C)
6. D'Haese PC, Shaheen FA, Huraib SO *et al.* Increased silicon levels in dialysis patients due to high silicon content in the drinking water, inadequate water treatment procedures, and concentrate contamination: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1838–1844 (B)
7. Dunn J. Algae kills dialysis patients in Brazil. *Br Med J* 1996; 312: 1183–1184 (B)
8. Pouria S, de Andrade A, Barbosa J *et al.* Fatal microcystin intoxication in haemodialysis unit in Caruaru, Brazil. *Lancet* 1998; 352: 21–26 (B)
9. Gunderson RW, Concannon MF. Five years experience with a pure water system designed for haemodialysis. *Contemp Dial Nephrol* 1991; 12: 40–54 (B)
10. Vorbeck-Meister I, Sommer R, Vorbeck F, Horl WH. Quality of water used for haemodialysis: bacteriological and chemical parameters. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 666–675 (C)
11. Madsen RF, Nielsen B, Olsen OJ, Raaschou F. Reverse osmosis as a method of preparing dialysis water. *Nephron* 1970; 7: 545–558 (B)
12. Petrie JJ, Fleming R, McKinnon P, Winney RJ, Cowie J. The use of ion exchange to remove aluminum from water used in haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1984; 4: 69–74 (B)
13. Ganzi GC, Parise PL. The production of pharmaceutical grades of water using continuous deionization post-reverse osmosis. *J Parenter Sci Technol* 1990; 44: 231–241 (B)

14. Navarro JA, Parra OE, Romero RA. Aluminum determination in whole blood, dialysis solution, and tap water samples from Maracaibo dialysis units (Venezuela) by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis* 1988; 2: 3–8 (B)
15. Abreo K, Brown ST, Sella M. Correction of microcytosis following elimination of an occult source of aluminium contamination of dialysate. *Am J Kidney Dis* 1989; 13: 465–468 (B)
16. Fernandez-Martin JL, Canteros A, Alles A, Massari P, Cannata-Andia J. Aluminum exposure in chronic renal failure in Ibero-America at the end of the 1990s: overview and perspectives. *Am J Med Sci* 2000; 320: 96–99 (C)
17. Cameron AP, Drury PJ, Harston GA, Ineson PR. Aluminium and fluoride in the water supply and their removal for haemodialysis. *Sci Total Environ* 1988; 76: 19–28 (B)
18. D'Haese PC, De Broe ME. Adequacy of dialysis: Trace elements in dialysis fluids. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 92–97 (B)
19. Surian M, Bonforte G, Scanziani R *et al.* Trace elements and micropollutant anions in the dialysis and reinfusion fluid prepared on-line for haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 24–28 (B)
20. Zima T, Tesar V, Mestek O, Nemecek K. Trace elements in end-stage renal disease. 1. Methodological aspects and the influence of water treatment and dialysis equipment. *Blood Purif* 1999; 17: 182–186 (B)
21. Varkey G. Ultrapure water for semiconductor industry. Proposed Specification for Electronic-Grade Water (1986). ASTM D-19 Proposal P 172, 1986 (B)
22. Keshaviah P, Luehmann D. The importance of water treatment in haemodialysis and haemofiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985; 21: 111–131 (C)
23. McNully J. The proper sizing of ultrapure water delivery systems. *Contemp Dial Nephrol* 1991; 12: 30–36 (B)
24. Canaud BJ, Mion CM. Water Treatment for contemporary haemodialysis. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, Winchester JF, eds. *Replacement of Renal Function by Dialysis*. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996; 231–255 (C)
25. Healey RJ. Reverse osmosis and distribution. *Contemp Dial Nephrol* 1992; 13: 24–33 (C)
26. Webster JD, Parker TF, Alfrey AC *et al.* Acute nickel intoxication by dialysis. *Ann Intern Med* 1980; 92: 631–633 (B)
27. Fluck S, McKane W, Cairns T *et al.* Chloramine-induced haemolysis presenting as erythropoietin resistance. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1687–1691 (B)
28. Arnow PM, Bland LA, Garcia-Houchins S, Fridkin S, Fellner SK. An outbreak of fatal fluoride intoxication in a long-term haemodialysis unit. *Ann Intern Med* 1994; 121: 339–344 (B)
29. Bland LA, Arnow PM, Arduino MJ, Bova J, McAllister SK. Potential hazards of deionization systems used for water purification in haemodialysis. *Artif Organs* 1996; 20: 2–7 (B)
30. Schrooten I, Elseviers MM, Lamberts LV, De Broe ME, D'Haese PC. Increased serum strontium levels in dialysis patients: an epidemiological survey. *Kidney Int* 1999; 56: 1886–1892 (B)
31. Vanholder R, Vanhaecke E, Ringoir S. Waterborne Pseudomonas septicemia. *ASAIO Trans* 1990; 36: M215–M516 (B)
32. Gordon SM, Oettinger CW, Bland LA *et al.* Pyrogenic reactions in patients receiving conventional, high-efficiency, or high-flux haemodialysis treatments with bicarbonate dialysate containing high concentrations of bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1436–1444 (B)
33. Wang SA, Levine RB, Carson LA *et al.* An outbreak of Gram-negative bacteremia in haemodialysis patients traced to haemodialysis machine waste drain ports. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1999; 20: 746–751 (B)
34. Vincent FC, Tibi AR, Darbord JC. A bacterial biofilm in a haemodialysis system. Assessment of disinfection and crossing of endotoxin. *ASAIO Trans* 1989; 35: 310–313 (B)
35. Man NK, Degremont A, Darbord JC, Collet M, Vaillant P. Evidence of bacterial biofilm in tubing from hydraulic pathway of haemodialysis system. *Artif Organs* 1998; 22: 596–600 (C)
36. Carter J. Evaluation of recovery filters for use in bacterial retention testing of sterilizing-grade filters. *PDAJ Pharm Sci Technol* 1996; 50: 147–153 (B)
37. Pass T, Wright R, Sharp B, Harding GB. Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimate microbial contamination. *Blood Purif* 1996; 14: 136–145 (B)
38. van der Linde K, Lim BT, Rondeel JM, Antonissen LP, de Jong GM. Improved bacteriological surveillance of haemodialysis fluids: a comparison between Tryptic soy agar and Reasoner's 2A media. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2433–2437 (B)
39. Rickles FR, Levin J, Atkins E, Quesenberry P. Endotoxin contamination of biological reagents: detection and removal of endotoxin with Limulus amoebocyte lysate. *Prog Clin Biol Res* 1979; 29: 485–499 (B)
40. Harada T, Morita T, Iwanaga S, Nakamura S, Niwa M. A new chromogenic substrate method for assay of bacterial endotoxins using Limulus hemocyte lysate. *Prog Clin Biol Res* 1979; 29: 209–220 (B)
41. Levin J. The Limulus amoebocyte lysate test: perspectives and problems. *Prog Clin Biol Res* 1987; 231: 1–23 (C)
42. Roth RI, Levin FC, Levin J. Optimization of detection of bacterial endotoxin in plasma with the Limulus test. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 153–161 (C)
43. Tsuchida K, Takemoto Y, Yamagami S *et al.* Detection of peptidoglycan and endotoxin in dialysate, using silkworm larvae plasma and limulus amoebocyte lysate methods. *Nephron* 1997; 75: 438–443 (B)
44. Palo TD, Atti M, Bellantuono R, Giordano M, Caringella DA. Chlorine dioxide: a new agent for dialysis monitor disinfection in a pediatric center. *Blood Purif* 1997; 15: 188–194 (B)
45. Besarab A, DeLucia T, Picarello N, Jungkind D. Formaldehyde, sodium hypochlorite, and metabisulphite are equally effective as sterilants for central delivery systems. *ASAIO J* 1993; 39: M590–M595 (B)
46. Mayr HU, Stec F, Mion CM. Standard methods for the microbiological assessment of electrolyte solution prepared on line for haemofiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc* 1985; 21: 454–460 (B)
47. Gordon SM, Bland LA, Alexander SR, Newman HF, Arduino MJ, Jarvis WR. Hemolysis associated with hydrogen peroxide at a pediatric dialysis center. *Am J Nephrol* 1990; 10: 123–127 (B)
48. Arduino MJ. Proper mechanisms for assuring disinfectant concentrations for use in haemodialysis. *Nephrol News Issues* 1999; 13: 18, 23, 27 (B)
49. Tokars JJ, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Bland LA. National surveillance of haemodialysis associated diseases in the United States, 1990. *ASAIO J* 1993; 39: 71–80 (B)
50. Roth VR, Jarvis WR. Outbreaks of infection and/or pyrogenic reactions in dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 92–96 (B)
51. Cappelli G, Ballestri M, Perrone S, Ciuffreda A, Inguaggiato P, Albertazzi A. Biofilms invade nephrology: effects in haemodialysis. *Blood Purif* 2000; 18: 224–230 (B)
52. Phillips G, Hudson S, Stewart WK. Persistence of microflora in biofilm within fluid pathways of contemporary haemodialysis monitors (Gambro AK-10). *J Hosp Infect* 1994; 27: 117–125 (B)
53. Morin P. Identification of the bacteriological contamination of a water treatment line used for haemodialysis and its disinfection. *J Hosp Infect* 2000; 45: 218–224 (B)
54. Ledebro I, Nystrand R. Defining the microbiological quality of dialysis fluid. *Artif Organs* 1999; 23: 37–43 (C)
55. Henderson LW, Sanfelippo ML, Beans E. «On line» preparation of sterile pyrogen-free electrolyte solution. *ASAIO Trans* 1978; 24: 465–467 (B)
56. Ledebro I. On-line haemodiafiltration: technique and therapy. *Adv Ren Replace Ther* 1999; 6: 195–208 (C)
57. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F. Microbiological purity of dialysate for on-line substitution fluid preparation. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 2]: 21–30 (C)
58. Abramson D, Butler LD, Chrai S. Depyrogenation of a parenteral solution by ultrafiltration. *J Parenter Sci Technol* 1981; 35: 3–7 (B)
59. Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q. Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 363–369 (B)
60. Linnenweber S, Lonnemann G. Pyrogen retention by the Asahi APS-650 polysulfone dialyzer during *in vitro* dialysis with whole human donor blood. *ASAIO J* 2000; 46: 444–447 (B)
61. Sundaram S, Auriemma M, Howard G, Brandwein H, Leo F. Application of membrane filtration for removal of diminutive bio-burden organisms in pharmaceutical products and processes. *PDAJ Pharm Sci Technol* 1999; 53: 186–201 (B)

62. Schindler R, Lonnemann G, Schaffer J, Shaldon S, Koch KM, Krautzig S. The effect of ultrafiltered dialysate on the cellular content of interleukin-1 receptor antagonist in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol* 1994; 68: 229–233 (B)
63. Mittelman MW, Jornitz MW, Meltzer TH. Bacterial cell size and surface charge characteristics relevant to filter validation studies. *PDA J Pharm Sci Technol* 1998; 52: 37–42 (B)
64. Bland LA, Favero MS, Oxborrow GS, Agüero SM, Searcy BP, Danielson JW. Effect of chemical germicides on the integrity of hemodialyzer membranes. *ASAIO Trans* 1988; 34: 172–175 (B)
65. Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez PO. Why and how to monitor bacterial contamination of dialysate? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 760–764 (C)
66. Ebben JP, Hirsch DN, Luehmann DA, Collins AJ, Keshaviah PR. Microbiologic contamination of liquid bicarbonate concentrate for haemodialysis. *ASAIO Trans* 1987; 33: 269–273 (B)
67. Sabbioni E, Pietra R, Ubertalli L *et al.* Salts as a source of metals in dialysis fluids: an assessment study by means of neutron activation analysis. *Sci Total Environ* 1989; 84: 13–23 (B)
68. Wathen R, Keshaviah P, Hommeyer P, Cadwell K, Comty C. Role of dialysate glucose in preventing gluconeogenesis during haemodialysis. *ASAIO Trans* 1977; 23: 393–398 (B)
69. Wathen RL, Keshaviah P, Hommeyer P, Cadwell K, Comty CM. The metabolic effects of haemodialysis with and without glucose in the dialysate. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1870–1875 (B)
70. Kolmos HJ. Bacterial contamination of the blood compartment originating from the dialysate in haemodialysers. *J Hosp Infect* 1984; 5: 70–75 (B)
71. Lonnemann G. Dialysate bacteriological quality and the permeability of dialyzer membranes to pyrogens. *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S195–S200 (C)
72. Perez-Garcia R, Anaya F, Chisvert J, Valderrabano F. Association of high-flux dialysers and bacterial contamination of dialysate-induced chronic release of cytokines in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2164–2166 (B)
73. Bigazzi R, Atti M, Baldari G. High-permeable membranes and hypersensitivity-like reactions: role of dialysis fluid contamination. *Blood Purif* 1990; 8: 190–198 (B)
74. Pereira BJ, Snodgrass BR, Hogan PJ, King AJ. Diffusive and convective transfer of cytokine-inducing bacterial products across haemodialysis membranes. *Kidney Int* 1995; 47: 603–610 (B)
75. Pereira BJ, Sundaram S, Barrett TW *et al.* Transfer of cytokine-inducing bacterial products across hemodialyzer membranes in the presence of plasma or whole blood. *Clin Nephrol* 1996; 46: 394–401 (B)
76. Grooteman MP, Nube MJ, Daha MR *et al.* Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: no evidence for cytokine generation by circulating monocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1745–1754 (B)
77. Jaber BL, Gonski JA, Cendoroglo M *et al.* New polyether sulfone dialyzers attenuate passage of cytokine-inducing substances from *Pseudomonas aeruginosa* contaminated dialysate. *Blood Purif* 1998; 16: 210–219 (B)
78. Yamagami S, Adachi T, Sugimura T *et al.* Detection of bacteria in dialysate and its antibody in long-term haemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1989; 35: 331–333 (B)
79. Berland Y, Brunet P, Ragon A, Frenkian G, Crevat A. Dialysate biocompatibility: evaluation and expectations. *Contrib Nephrol* 1993; 103: 76–88 (C)
80. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist production during haemodialysis: which cytokine is a surrogate marker for dialysis-related complications? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 3]: 25–28 (C)
81. Berland Y, Brunet P, Ragon A, Reynier JP. Dialysis fluid and water: their roles in biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 10]: 45–47 (C)
82. Shaldon S, Koch KM. Biocompatibility in haemodialysis: clinical relevance in 1995. *Artif Organs* 1995; 19: 395–397 (C)
83. Mion CM, Canaud B, Garred LJ, Stec F, Nguyen QV. Sterile and pyrogen-free bicarbonate dialysate: a necessity for haemodialysis today. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1990; 19: 275–314 (C)
84. Bambauer R, Walther J, Jung WK. Ultrafiltration of dialysis fluid to obtain a sterile solution during haemodialysis. *Blood Purif* 1990; 8: 309–317 (C)
85. Gault MH, Duffett AL, Murphy JF, Purchase LH. In search of sterile, endotoxin-free dialysate. *ASAIO J* 1992; 38: M431–M435 (C)
86. Bambauer R, Walther J, Meyer S *et al.* Bacteria- and endotoxin-free dialysis fluid for use in chronic haemodialysis. *Artif Organs* 1994; 18: 188–192 (C)
87. Lonnemann G. Should ultra-pure dialysate be mandatory? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 55–59 (C)
88. Ward RA. Ultrapure dialysate: a desirable and achievable goal for routine haemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 378–380 (C)
89. Dinarello CA. Interleukin-1 and tumor necrosis factor and their naturally occurring antagonists during haemodialysis. *Kidney Int Suppl* 1992; 38: S68–S77 (B)
90. Druke TB. Beta2-microglobulin and amyloidosis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 17–24 (C)
91. Port FK, VanDeKerkhove KM, Kunkel SL, Kluger MJ. The role of dialysate in the stimulation of interleukin-1 production during clinical haemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987; 10: 118–122 (B)
92. Lonnemann G, Haubitz M, Schindler R. Haemodialysis-associated induction of cytokines. *Blood Purif* 1990; 8: 214–222 (B)
93. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK, Favero MS. The effects of endotoxin-contaminated dialysate and polysulfone or cellulosic membranes on the release of TNF alpha during simulated dialysis. *Artif Organs* 1995; 19: 880–886 (B)
94. Lonnemann G, Schindler R, Lufft V, Mahiout A, Shaldon S, Koch KM. The role of plasma coating on the permeation of cytokine-inducing substances through dialyzer membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 207–211 (B)
95. Urena P, Herbelin A, Zingraff J *et al.* Permeability of cellulosic and non-cellulosic membranes to endotoxin subunits and cytokine production during in-vitro haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 16–28 (B)
96. Schindler R, Krautzig S, Lufft V *et al.* Induction of interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist during contaminated in-vitro dialysis with whole blood. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 101–108 (B)
97. Nockher WA, Scherberich JE. Monocyte cell-surface CD14 expression and soluble CD14 antigen in haemodialysis: evidence for chronic exposure to LPS. *Kidney Int* 1995; 48: 1469–1476 (B)
98. Cappelli G, DiFelice A, Perrone S *et al.* Which level of cytokine production is critical in haemodialysis? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 7]: 55–60 (C)
99. Akrum R, Frohlich M, Gerritsen AF, Daha MR, Chang PC. Ultrapure water for dialysate contributes to a lower activation state of peripheral blood mononuclear cells. *Kidney Int* 1999; 55: 1158–1171 (C)
100. Kumano K, Yokota S, Nanbu M, Sakai T. Do cytokine-inducing substances penetrate through dialysis membranes and stimulate monocytes? *Kidney Int Suppl* 1993; 41: S205–S208 (B)
101. Tielemans C, Husson C, Schurmans T *et al.* Effects of ultrapure and non-sterile dialysate on the inflammatory response during in vitro haemodialysis. *Kidney Int* 1996; 49: 236–243 (B)
102. Grooteman MP, Nube MJ, Daha MR *et al.* Cytokine profiles during clinical high-flux dialysis: no evidence for cytokine generation by circulating monocytes. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1745–1754 (A)
103. Frinak S, Polaschegg HD, Levin NW, Pohlod DJ, Dumler F, Saravolatz LD. Filtration of dialysate using an on-line dialysate filter. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 691–697 (B)
104. Pegues DA, Oettinger CW, Bland LA *et al.* A prospective study of pyrogenic reactions in haemodialysis patients using bicarbonate dialysis fluids filtered to remove bacteria and endotoxin. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1002–1007 (B)
105. Oliver JC, Bland LA, Oettinger CW *et al.* Bacteria and endotoxin removal from bicarbonate dialysis fluids for use in conventional, high-efficiency, and high-flux haemodialysis. *Artif Organs* 1992; 16: 141–145 (B)
106. Bambauer R, Meyer S, Jung H, Goehl H, Nystrand R. Sterile versus non-sterile dialysis fluid in chronic haemodialysis treatment. *ASAIO Trans* 1990; 36: M317–M320 (A)
107. Panichi V, De Pietro S, Andreini B *et al.* Cytokine production in haemodiafiltration: a multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1737–1744 (B)
108. Lonnemann G. Chronic inflammation in haemodialysis: the role of contaminated dialysate. *Blood Purif* 2000; 18: 214–223 (C)
109. Panichi V, Migliori M, De Pietro S *et al.* The link of biocompatibility to cytokine production. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S96–S103 (C)

110. Baz M, Durand C, Ragon A *et al.* Using ultrapure water in haemodialysis delays carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 681–685 (B)
111. Schwalbe S, Holzhauser M, Schaeffer J, Galanski M, Koch KM, Floege J. Beta 2-microglobulin associated amyloidosis: a vanishing complication of long-term haemodialysis? *Kidney Int* 1997; 52: 1077–1083 (B)
112. Floege J, Ketteler M. Beta2-microglobulin-derived amyloidosis: an update. *Kidney Int* 2001; 59: 164–171 (C)
113. Sitter T, Bergner A, Schiffl H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207–1211 (B)
114. Lonnemann G. The quality of dialysate: an integrated approach. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S112–S119 (C)
115. Cappelli G, Tetta C, Cornia F *et al.* Removal of limulus reactivity and cytokine-inducing capacity from bicarbonate dialysis fluids by ultrafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1133–1139 (B)
116. Vaslaki L, Karatson A, Voros P *et al.* Can sterile and pyrogen-free on-line substitution fluid be routinely delivered? A multicentric study on the microbiological safety of on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 74–78 (B)
117. Baurmeister U, Travers M, Vienken J *et al.* Dialysate contamination and back filtration may limit the use of high-flux dialysis membranes. *ASAIO Trans* 1989; 35: 519–522 (C)
118. Bambauer R, Schauer M, Jung WK, Daum V, Vienken J. Contamination of dialysis water and dialysate. A survey of 30 centers. *ASAIO J* 1994; 40: 1012–1016 (B)
119. Laurence RA, Lapierre ST. Quality of haemodialysis water: a 7-year multicenter study. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 738–750 (B)
120. Arvanitidou M, Spaia S, Katsinas C *et al.* Microbiological quality of water and dialysate in all haemodialysis centres of Greece. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 949–954 (B)
121. Jackson BM, Beck-Sague CM, Bland LA, Arduino MJ, Meyer L, Jarvis WR. Outbreak of pyrogenic reactions and gram-negative bacteremia in a haemodialysis center. *Am J Nephrol* 1994; 14: 85–89 (B)
122. Sato T, Koga N. Centralized on-line haemodiafiltration system utilizing purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs* 1998; 22: 285–290 (B)
123. Canaud B, Bosc JY, Leray H, Morena M, Stec F. Microbiologic purity of dialysate: rationale and technical aspects. *Blood Purif* 2000; 18: 200–213 (C)

ПРИЛОЖЕНИЕ: методы очистки воды

Обработку воды можно определить как любого типа процесс или метод, направленный на изменение химического состава воды, поставляемой системой водоснабжения. Системы водоснабжения подразделяются на поверхностные и глубокие грунтовые. Происхождение воды (поверхностное или глубокое) существенно влияет на степень ее загрязненности. Чистота воды, применяемой для диализа, должна удовлетворять специфическим потребностям и стандартам для предотвращения токсичности – острой или хронической.

Муниципальная обработка воды

Специфическая обработка воды используется муниципальными службами в соответствии с местными, региональными и национальными стандартами. Ниже схематически суммированы применяемые методики.

Грубая предварительная фильтрация

Предварительная фильтрация производится через грубые фильтры, обычно 300–150 м, расположенные в точке забора поверхностной воды, и предназначена для

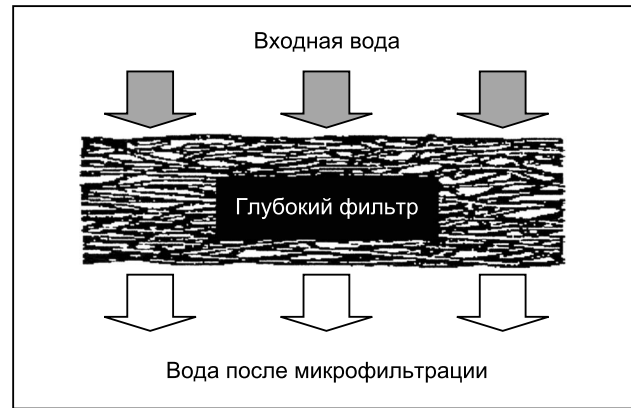


Рис. 1. Грубая префильтрация

удаления больших частиц с целью защитить оборудование, расположенное дальше по ходу движения обрабатываемой воды, от засорения (рис. 1).

Осветление

Осветление – многоступенчатый процесс, направленный на снижение мутности и количества взвеси. Стадии процесса включают добавление химических коагулянтов или веществ, изменяющих pH, которые вызывают образование хлопьев, удаляемых в гравитационных цистернах или фильтрах. В процессе осветления эффективно удаляются частицы размером >25 м.

Дезинфекция

Дезинфекция – это одна из наиболее важных стадий муниципальной очистки воды. После осветления в воду добавляются соединения хлора с целью уничтожения бактерий. Для поддержания «бактерицидного эффекта» и сохранения остаточной концентрации препараты хлора вводятся в избыточных количествах. Поэтому уровень хлора должен мониторироваться постоянно для предупреждения возникновения опасных уровней хлорамина или хлорированных углеводов в системе водоснабжения.

Корректировка pH

Муниципальная вода может приводиться к показателю pH, приблизительно равному 7,5–8,0, для предупреждения коррозии труб (высвобождение свинца). В случае избыточного защелачивания pH может быть снижена за счет добавления CO₂.

Очистка воды в гемодиализных подразделениях

Для обеспечения качества воды, позволяющего использовать ее для диализа, могут использоваться различные технические средства. Они схематично суммированы ниже.

Добавление химических веществ

Диспергаторы. Могут добавляться для предотвращения преципитации и роста кристаллов.

Хелатирующие агенты. Могут использоваться для предупреждения отрицательного воздействия жесткой воды и отложения Ca, Mg, Fe, Mn.

Окислители. Могут использоваться с двойной целью: как бактерицидные вещества или для нейтрализации восстанавливающих агентов. Перманганат калия – сильный окислитель, который может использоваться для окисления органических соединений и для облегчения преципитации и фильтрации соединений железа.

Корректировка pH. Многие компоненты системы очистки воды – мембраны, ионообменные смолы, мембраны обратного осмоса (RO) и другие материалы – чувствительны к pH среды. В таких случаях рекомендуется приведение pH к нужному уровню.

Восстановители. Восстановители, такие, как метабисульфит натрия, добавляются для нейтрализации окислителей, например хлора или озона. Эти агенты защищают мембраны и ионообменные смолы от ухудшения качества.

Фильтры из активированного угля

Активированный уголь (АС) напоминает ионообменную смолу. Активированный уголь (АС) абсорбирует низкомолекулярные органические вещества и снижает уровень хлора и других галогенов в воде, но неактивен по отношению к солям.

Фильтры из активированного угля должны периодически меняться для предупреждения бактериального роста. Для предотвращения засорения требуется частая обратная промывка (рис. 2).

Фильтры-картриджи

Типичный фильтр состоит из корпуса, в котором заключена фильтрующая среда. Фильтры-картриджи бывают двух основных типов: глубокие и поверхностные (рис. 3).

Глубокие фильтры-картриджи. В них вода проходит сквозь плотную стенку фильтра, задерживающую частицы, во внутреннее пространство фильтрующей среды. Фильтры сделаны из хлопка, целлюлозы, синтетических нитей или пакетов полипропиленовых волокон. Эффективность фильтрации зависит от «плотности» фильтра и способности задерживать определенные частицы. Глубокие фильтры обычно одноразовые и задерживают частицы размерами от 1 до 100 м.

Поверхностная фильтрация – складчатые фильтры-картриджи. Складчатые фильтры-картриджи работают как стопроцентные фильтры частиц и представляют собой плоские листы. Вещество, из которого они изготовлены, многократно складывается для увеличения поверхности. Складчатые мембраны используются для удаления субмикронных частиц или бактерий размерами 0,1–1,0 м. Новейшие картриджи используются также в качестве ультрафильтров: для частиц размерами 0,005–0,15 м. Положительно заряженные мембраны могут использоваться также с уч-

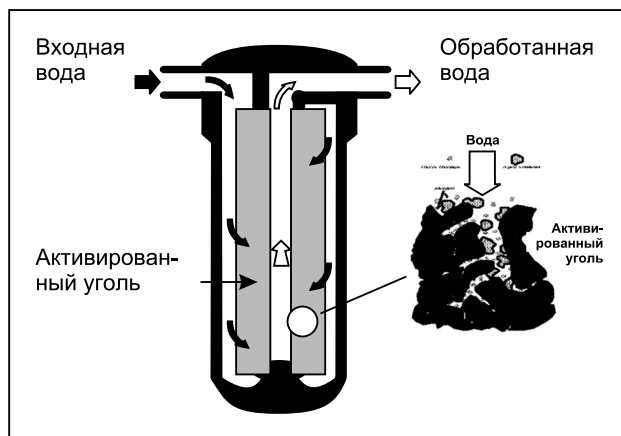


Рис. 2. Фильтр с активированным углем

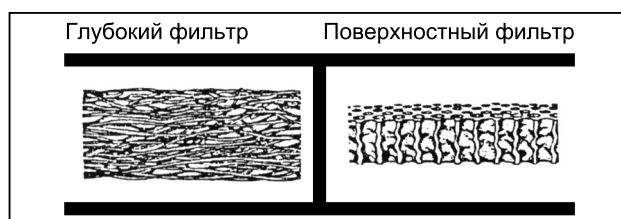


Рис. 3. Фильтр-картридж

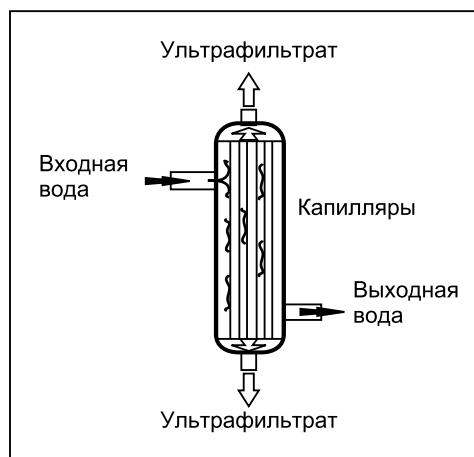


Рис. 4. Фильтр-картридж для ультрафильтрации

том их способности задерживать отрицательно заряженные пирогены.

UF-фильтры-картриджи. Ультрафильтры могут использоваться для удаления пирогенов и других макромолекулярных веществ из сверхчистой воды. Обычно они имеют спиральную конфигурацию, обеспечивающую перекрестно-поточный тип фильтрации. Могут также производиться в виде волокон, собранных в пучки (рис. 4).

Ионообменные системы

Модуль-ионообменник представляет собой резервуар, заполненный гранулами синтетической смолы. Гранулы обладают способностью селективно сорбировать катионы или анионы и обменивать их на соответ-

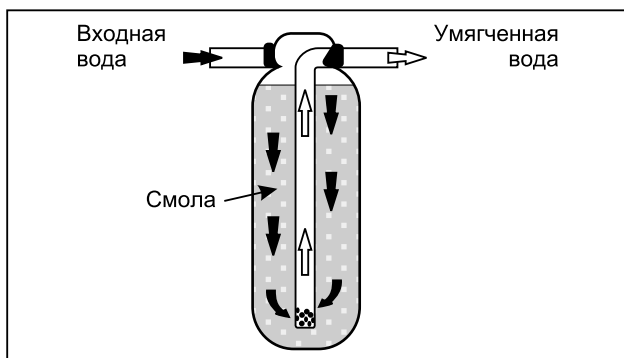


Рис. 5. Умягчитель воды

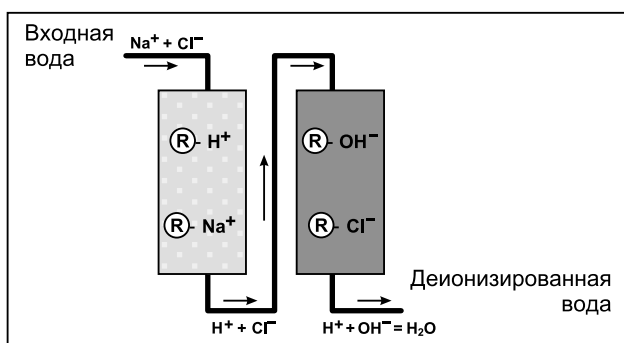


Рис. 6. Ионообменный деионизатор

ствующие ионы в зависимости от их аффинности. Процесс ионообмена продолжается до насыщения всех точек обмена; на этой стадии емкость ионообменника истощается, и она должна подвергнуться регенерации при помощи соответствующего химического вещества.

Смягчение воды. Смягчитель-ионообменник – одно из наиболее широко применяющихся устройств при очистке воды. Смягчитель удаляет из жесткой воды ионы кальция и магния, склонные к формированию кристаллов. Стандартные смягчители имеют три основных части: резервуар со смолой, резервуар с солью и электронный контроллер. Смягчитель в процессе ионообмена высвобождает ионы натрия, удалить которые при последующей очистке может быть затруднительно (рис. 5).

Деминерализация/деионизация. В ионообменных деионизаторах (DI) используется синтетическая смола, схожая с таковой в смягчителях. В DI применяется двухуровневый процесс для удаления практически всех ионов, оставшихся в воде после предочистки. Используются два типа синтетической смолы; одна удаляет позитивно заряженные ионы (катионы), другая – отрицательно заряженные (анионы). Имеется два основных типа деионизаторов: с двумя резервуарами и одним (смешанный тип). Смолы обладают ограниченной емкостью и должны регенерироваться после истощения их резерва (рис. 6).

Постоянный деионизатор. Его работа основана на принципе электродиализа, когда используются специальные мембраны, обладающие свойством полупроницаемости для ионов в зависимости от их заряда, и элект-

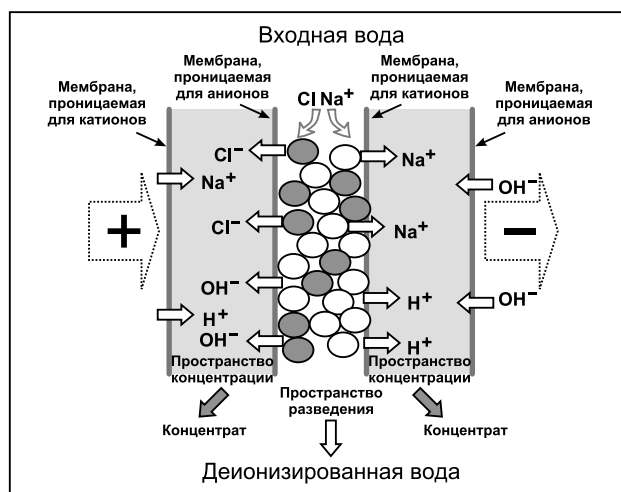


Рис. 7. Постоянная деионизация

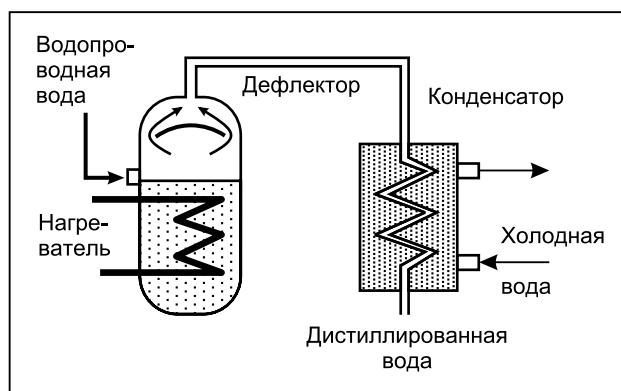


Рис. 8. Дистилляция

рический ток. Две плоские мембраны, одна из которых проницаема преимущественно для катионов, а другая – для анионов, укладываются попеременно с образованием потока воды между слоями. Катод и анод помещаются на каждой стороне чередующихся наборов мембран для удаления большинства ионов (рис. 7).

Процесс деионизации позволяет получать чрезвычайно чистую в отношении растворенных ионов или минералов (заряженных) воду, но не удаляет органические вещества.

Дистилляция

Дистилляция – это сбор конденсата пара, полученного при кипячении воды. Большинство загрязнений не испаряется и потому не попадает в дистиллят. Дистилляция – процесс, позволяющий избавиться как от органических, так и от неорганических загрязнений, включая биологические загрязнения и пирогены. Дистилляция включает фазу изменения агрегатного состояния, что позволяет добиться чрезвычайно высокого качества очистки воды, однако не применяется для диализа вследствие больших затрат энергии (рис. 8).

Фильтрация

Системы фильтрации с перекрестным потоком. Фильтрация с перекрестным или тангенциальным по-

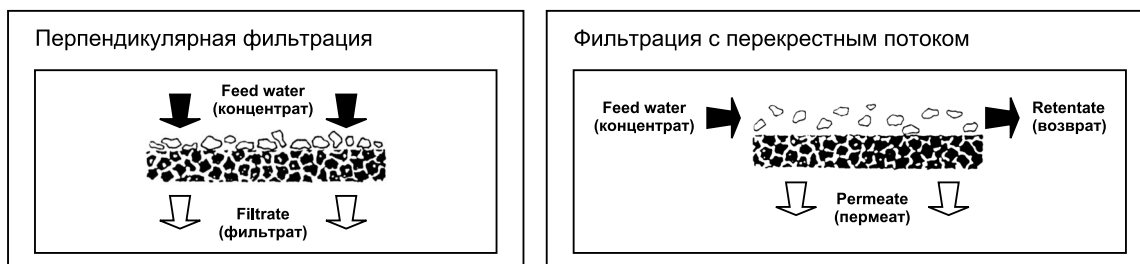


Рис. 9. Перпендикулярная фильтрация и фильтрация с перекрестным потоком

током основана на герметизации потока входной воды над мембраной с проникновением части подающейся воды сквозь мембрану и удалением нефильтрованной части воды. Профильтрованная вода называется «пермеат», а нефильтрованная – «концентрат» или «возврат». Поскольку подающаяся вода и концентрат протекают параллельно мембране в отличие от перпендикулярного потока фильтрата, процесс называется фильтрацией «с тангенциальным потоком». В зависимости от величины пор мембраны такие системы могут применяться в системе обратного осмоса (RO), нанофильтрации (NF), ультрафильтрации (UF) или, чаще, микрофильтрации (рис. 9).

Мембранная фильтрация с перекрестным потоком позволяет постоянно выводить загрязнения, что препятствует засорению пор мембраны.

Обратный осмос. RO – первый мембранный процесс сепарации, который стал коммерчески доступным. RO удаляет практически все органические вещества и 90–99% ионов. RO обеспечивает производство воды, удовлетворяющей основным стандартам при однопроходной системе и высочайшим стандартам сверхчистоты при повторном прохождении фильтров. RO задерживает вирусы, бактерии и пирогены. Для поддержания движущей силы фильтрации требуется высокое давление (10–70 бар). Системы RO потребляют меньше энергии в сравнении с дистилляцией и обладают той же эффективностью, что и ионообменные смолы (рис. 10).

Нанофильтрация. Оборудование для нанофильтрации (NF) позволяет удалять органические вещества с молекулярной массой 300–1000, некоторые соли и позволяет работать при более низком давлении в сравнении с RO. NF смягчает воду без использования системы регенерации.

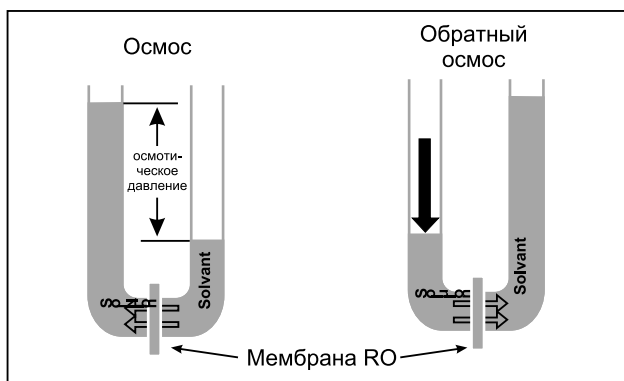


Рис. 10. Обратный осмос

Ультрафильтрация. Процесс, сходный с RO и NF базирующийся на фильтрации с перекрестным потоком, не отталкивает ионы. UF удаляет загрязнения размером от 1000 Da до частиц размером 0,1 м. Из-за большого размера пор мембраны высокого давления не требуется. UF полностью удаляет органические вещества, бактерии, пирогены.

Микрофильтрация. Мембраны для микрофильтрации (MF) рассматриваются как стопроцентные фильтры для частиц размером от 0,1 до 2 м. Мембраны для MF поставляются в виде полимерных или металлических дисков или складчатых фильтров-картриджей. Положительно заряженные мембраны более эффективно удаляют негативно заряженные пирогены. MF также применима в конфигурации с перекрестным потоком, что снижает потребность частой замены фильтров.

Очистка воды и системы подачи воды для диализа

Постоянное приготовление очищенной воды для диализа требует наличия хорошо разработанной системы очистки и распределения воды.

Комбинация предочистки (смягчитель, активированный уголь – АС, модуль микрофильтрации) в комплексе с системой обратного осмоса (RO) и трубопроводом, поставляющим воду напрямую к аппаратам, – основная конфигурация системы, обеспечивающей безопасность диализных пациентов.

На рис. 11 и 12 представлены два блока устройств. Они соответствуют двум градациям чистоты воды: вода для обычного диализа, сверхчистая вода для высокопоточного диализа и для on-line гемофильтрации и гемодиализации.

Отметим, что для предотвращения бактериального роста и образования микробной пленки трубопровод чистой воды должен разрабатываться таким образом, чтобы исключить образование застойных зон и обеспечить постоянную высокую скорость рециркуляции воды. Природа материала, из которого изготовлены трубы, – важный момент для предотвращения образования микробной пленки и развития коррозии при химической обработке. Подходящими материалами являются нержавеющая сталь, пластик акрилонитрил-бутадиен-стирен, полиэтилен, полипропилен, поливинилиденфторид, поливинилхлорид. Во всех случаях они должны иметь санитарную маркировку и, желательно, маркировку СЕ. Наибольшее внимание надо уделить устройству трубопровода: он должен быть линейной конфигурации с высокой скоростью потока (малый диаметр) для предупреждения образования мертвых зон и реконтаминации.

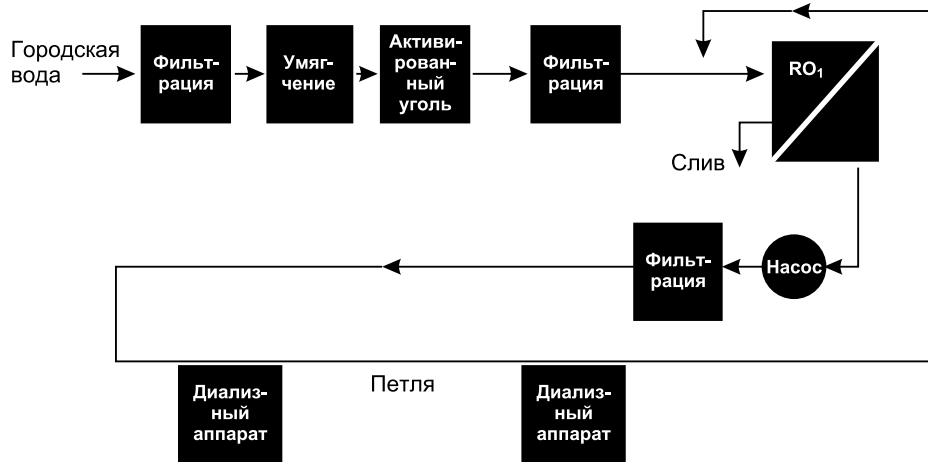


Рис. 11. Обычная система очистки воды

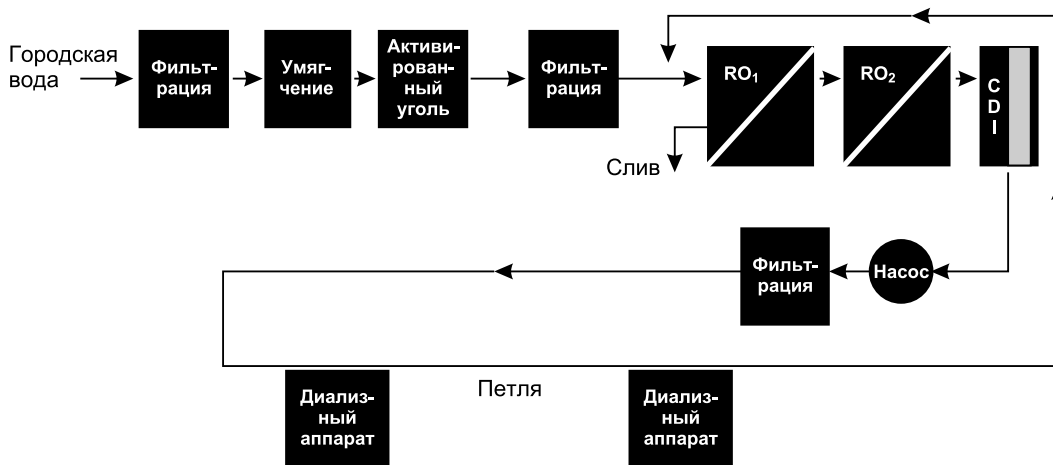


Рис. 12. Система для получения особо чистой воды

Микробиологический мониторинг

Определение

Микробиологический мониторинг диализирующей жидкости требует количественной оценки уровня контаминации. Бактериометрия – термин, отражающий число жизнеспособных микроорганизмов, присутствующих в воде и/или диализате. Анализ диализата должен проводиться в соответствии с методиками, рекомендованными Европейской Фармакопеей, или ААМІ [1], или Международной организацией стандартов (ISO). Бактериометрия воды и диализата должна удовлетворять как минимум Европейскому стандарту [2]. Однако вследствие того, что более чувствительные культуральные методы дают более высокий уровень обнаружения бактерий, рекомендуется использовать эти более чувствительные методы [3, 4].

Метод

Рекомендованная техника: мембранно-фильтрационное культивирование

- Забор пробы воды или диализата: для воды – пропустить 100 мл образца в асептических условиях с ис-

пользованием стерилизации пламенем (до сбора пробы слить 1000 мл воды); для диализата – забрать 100 мл из отводящей трубки после отсоединения линии диализата от диализатора или, что предпочтительнее, использовать стерильный порт, инсталлированный в линию диализата.

- Отобрать пробу в стерильный закрытый стеклянный контейнер, приготовленный лабораторией.
- Немедленно отправить контейнер в лабораторию для обработки. Если обработка пробы начинается не сразу, хранить контейнер в холодильнике при температуре 3–6 °С.
- Обработать пробу в микробиологической лаборатории в асептических условиях.
- Профильтровать пробу воды или диализата через стерильный дисковый микрофильтр (0,22–0,45 мкм), закрепленный в пластиковом контейнере.
- Удалить мембрану микрофильтра и поместить ее в бедную питательную среду. Предпочтительно использовать среды: триптон-глюкозо-экстракт-агар (TGEA) или Reasoners 2A (R2A).
- Инкубировать минимум 7 дней при контролируемой комнатной температуре 20–22 °С.
- Произвести счет числа колоний на 7-й день. Оно должно быть <100/мл для бактерий и <10/мл для дрожжеподобных микроорганизмов и грибов.

- Идентифицировать тип микроорганизма соответствующим методом при наличии бактериального роста.
- Проверить результаты и принять соответствующие меры, если это необходимо.
- Занести результаты в базу данных.

Альтернативная техника: распределение по поверхности чаши Петри

- Забирать пробу воды и диализата следующим образом: для воды – забрать пробу 5 мл (шприц) в асептических условиях с использованием стерилизации пламенем порта, из которого забирается проба (до сбора пробы слить 1000 мл воды); для диализата – забрать 5 мл пробы (шприц) из выводящей трубки после отсоединения линии диализата от диализатора или, что предпочтительнее, из стерильного порта, инсталлированного в линию диализата.
- Немедленно отправить контейнер в лабораторию для обработки. Если обработка пробы начинается не сразу, хранить контейнер в холодильнике при температуре 3–6 °С.
- Распределить 0,5–1 мл пробы на поверхности питательной среды в стерильных условиях. Использовать те же среды: триптон-глюкозо-экстракт-агар (TGEA) или Reasoners 2A (R2A).
- Инкубировать пробу минимум 7 дней при контролируемой комнатной температуре 20–22 °С.
- Произвести счет числа колоний на 7-й день. Оно должно быть <100/мл для бактерий и <10/мл для дрожжеподобных микроорганизмов и грибов.
- Идентифицировать тип микроорганизма соответствующим методом при наличии бактериального роста.
- Проверить результаты и принять соответствующие меры, если это необходимо.
- Занести результаты в базу данных.

Мониторинг эндотоксина

Определение

Определение и количественная оценка содержания эндотоксина в диализате должны проводиться с использованием лимулюс-амебозитного набора (LAL) в соответствии с рекомендациями Европейской Фармакопеи [5–10]. В настоящее время используются три методики:

- Метод формирования сгустка геля (Mallinckrodt®, Inc.) – основан на формировании геля при достижении пороговой концентрации эндотоксина (полуколичественный метод).
- Турбиметрическая техника (Endosafe®, Charles River Laboratories, Inc.) – основана на появлении помутнения после распада эндогенного субстрата (кинетический метод).
- Хромогенная кинетическая техника (Endosafe®, Charles River Laboratories, Inc.) – основана на изменении цвета после распада синтетического пептидного комплекса (кинетический метод).

Метод

Любая разновидность диализной жидкости (вода, концентрат, сам диализат, инфузат) исследуется одинаково:

- При помощи соответствующей техники забрать пробу в специальный контейнер, предупреждая контаминацию.
- Забор пробы – 5 мл, производится в соответствии с техникой, описанной в разделе о микробиологическом исследовании. Слить 100 мл жидкости перед забором пробы.
- Поместить пробу в специальный закрытый пластиковый контейнер, приготовленный в лаборатории.
- При необходимости сохранять пробу в холодильнике и максимально быстро отправить ее в лабораторию для обработки.
- Выбрать LAL-метод, обладающий чувствительностью 0,03 IU/мл.
- Проверить результат, при необходимости принять соответствующие меры.
- Сохранить результат в базе данных.

Мониторинг химической контаминации

Мониторинг химической контаминации диализной жидкости необходим для снижения риска токсичности – острой или хронической. Чистота диализных жидкостей (воды, диализата, концентрата, инфузата) должна соответствовать стандартам Европейской Фармакопеи при использовании методик, описанных в литературе [11, 12].

Метод

Пробы воды и диализата должны исследоваться при помощи специфических методов, определенных лабораторией, проводящей анализ. Методики в данном разделе не рассматриваются. Рекомендации даны только относительно методов забора и хранения проб:

- Выберите наиболее подходящий для забора пробы порт, расположенный как можно ближе к линии диализата диализной машины.
- Определите частоту исследования воды и диализата в соответствии с фазой использования оборудования, применяемой системой водоочистки и риском, связанным с особенностями местного водоснабжения.
- Заберите пробу воды из выбранного порта, как описано выше, в специальный контейнер (и/или шприц), приготовленный лабораторией, проводящей исследование. Это условие очень важно для предотвращения контаминации, не связанной с водой (неправильный забор и хранение, неподходящий материал контейнера). Для иллюстрации этого положения стоит вспомнить пример с алюминием. При исследовании этого элемента обязательно использование пластикового контейнера, предварительно промытого HCl, поскольку при хранении пробы в стеклянном сосуде она обогащается алюминием, содержащимся в стекле.
- Отправьте пробу как можно скорее в сертифицированную лабораторию для проведения комплексного определения микроэлементов.

- Проверьте результаты и при необходимости примите соответствующие меры.
- Занесите результаты в базу данных.

ПРИЛОЖЕНИЕ: обеспечение гарантии качества

Мониторинг химической чистоты воды и диализной жидкости

Ежедневную оценку химической чистоты воды можно с большой надежностью проводить, проверяя правильность функционирования различных компонентов системы очистки воды и отсутствие особо токсичных загрязнителей. Чаще всего описаны случаи загрязнения воды хлорамином [13, 14]. Риск такой ситуации можно устранить, ежедневно проверяя отсутствие в воде хлорамина.

Ежеквартально отсутствие токсических компонентов должно проверяться анализом воды, поступающей к диализным аппаратам. Аналитические методы описаны в табл. 2.

Микробиологический мониторинг воды и диализной жидкости

Микробиологический мониторинг включает посев проб воды и диализной жидкости для определения числа колоний-формирующих единиц в 1 мл.

Периодичность исследований должна определяться в соответствии с дизайном системы очистки воды и конструкцией устройства для пропорционального приготовления концентратов диализных аппаратов. Однако строго рекомендуется проводить микробиологическое исследование как воды, так и диализата ежемесячно, чтобы иметь репрезентативную картину чистоты диализной жидкости [15]. Для выявления и количественной оценки бактериальной контаминации и уровня эндотоксина должны использоваться наиболее чувствительные методы [16–20]. Моноцитарный тест, выявляющий вещества, стимулирующие выброс цитокинов и не определяющиеся LAL-тестом, не может быть рекомендован для рутинного использования вследствие его сложности [21, 22].

Методики микробиологического исследования, рекомендованные для проведения мониторинга, детально рассмотрены в Приложении.

Мониторинг пациентов

Клинические и субклинические проявления должны быть документированы и доложены для обеспечения надежного отслеживания всех опасных осложнений у пациентов. Необходимо помнить, что опасные осложнения диализа, особенно связанные с водой, часто имеют характер микроэпидемий. Это недавно еще раз иллюстрировано сообщениями о гемолизе, вызванном хлорамином.

Для подтверждения нормального функционирования системы водоочистки периодически должны проводиться тесты на содержание алюминия и других металлов [23, 24].

Измерение температуры тела – до диализа, после него и в междиализный период – очень важный и подчас пренебрегаемый параметр, который привлекает внимание к проблеме при возникновении специфической инфекции у диализных пациентов.

Состояние воспаления у диализных пациентов, в последние годы рассматривающееся в качестве основной причины различной патологии (МІА-синдром, атеросклероз), может отчасти индуцироваться контаминированной диализной жидкостью [25–27].

C-реактивный белок (CRP) – очень чувствительный маркер, который с достоверностью может использоваться для мониторинга хронического воспаления [28, 29]. CRP может использоваться как маркер провоспалительного высвобождения цитокинов в ответ на микробную и эндотоксигенную контаминацию диализата [30]. При отсутствии контаминации повышение уровня CRP требует обследования на предмет наличия инфекции и/или воспаления.

Документация

Все результаты, полученные диализным подразделением, должны документироваться и сохраняться для последующего анализа.

Оптимальное функционирование всех звеньев производства диализирующей жидкости – от системы очистки воды до диализата – должно контролироваться ежедневно по самым простым показателям (жесткость, сопротивление, падение давления, проводимость диализата), а ежеквартально или чаще – более сложными методами определения токсических маркеров (например, алюминия). Схематический план такого мониторинга приведен в табл. 4.

Учетные записи о результатах микробиологических исследований должны документироваться и сохраняться. Регулярные исследования микробиологической контаминации различных компонентов диализата необходимы для своевременного проведения необходимых мероприятий (дезинфекции, замены фильтров, трубок). База данных в перспективе необходима для подтверждения и дальнейшего поддержания чистоты диализной жидкости и максимальной безопасности при лечении пациентов.

Изменения, определяемые у пациентов (острые осложнения, температура, пирогенные реакции и др.) также должны регистрироваться и анализироваться для выявления клинического воздействия тех или иных новых методик.

Рекомендованные методы

Методы мониторинга бактериальной контаминации, наличия эндотоксина или токсических веществ детально рассмотрены в Приложении.

Программа (табл. 3 и 4), по которой проводится этот мониторинг, является тем минимумом, который гарантирует качество диализной жидкости.

Микробиологический мониторинг включает культивирование проб воды и диализата с целью определения числа колоний-формирующих клеток (CFU) в 1 мл. Бактериометрия должна основываться на самых чувствительных методах с использованием бедной пита-

тельной среды и длительной инкубации. Содержание эндотоксина должно определяться LAL-тестом с порогом определения не выше 0,03 EU/мл.

Список литературы

1. AAMI Standard and Recommended Practices. AAMI/DS-1 RD62. Water treatment equipment for hemodialysis Applications. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. Arlington, Virginia, USA, 2000; 2–32
2. European Pharmacopoeia 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 1997: 1167 corrected 2000. Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.
3. Harding GB, Pass T, Wright R. Bacteriology of hemodialysis fluids: are current methodologies meaningful? *Artif Organs* 1992; 5: 448–456
4. Pass T, Wright R, Sharp B, Harding GB. Culture of dialysis fluids on nutrient-rich media for short periods at elevated temperatures underestimates microbial contamination. *Blood Purif* 1996; 14: 136–145
5. Rickles FR, Levin J, Atkins E, Quesenberry P. Endotoxin contamination of biological reagents: detection and removal of endotoxin with *Limulus* amoebocyte lysate. *Prog Clin Biol Res* 1979; 29: 485–499
6. Young NS, Levin J, Prendergast RA. An invertebrate coagulation system activated by endotoxin: evidence for enzymatic mediation. *J Clin Invest* 1972; 51: 1790–1797
7. Harada-Suzuki T, Morita T, Iwanaga S, Nakamura S, Niwa M. Further studies on the chromogenic substrate assay method for bacterial endotoxins using horseshoe crab (*Tachypleus tridentatus*) hemocyte lysate. *J Biochem (Tokyo)* 1982; 92: 793–800
8. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Food and Drug Administration. Guideline on validation of the *Limulus* Amoebocyte Lysate Test as an End-product Endotoxin Test for Human and Animal Parenteral Drugs, Biological Products and Medical Devices: 1987
9. Roth RI, Levin J, Behr S. A modified *Limulus* amoebocyte lysate test with increased sensitivity for detection of bacterial endotoxin. *J Lab Clin Med* 1989; 114: 306–311
10. Roth RI, Levin FC, Levin J. Optimization of detection of bacterial endotoxin in plasma with the *Limulus* test. *J Lab Clin Med* 1990; 116: 153–161
11. European Pharmacopoeia 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 1997: 1167 corrected 2000. Haemodialysis solutions, concentrated, water for diluting.
12. European Pharmacopoeia 3rd Edition, Supplement 2001: Monograph 2000: 0128. Solutions for haemodialysis.
13. Richardson D, Bartlett C, Goutcher E, Jones CH, Davison AM, Will EJ. Erythropoietin resistance due to dialysis fluid chloramine: the two-way traffic of solutes in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2625–2627 (B)
14. Perez-Garcia R, Rodriguez-Benitez P. Chloramine, a sneaky contaminant of dialysis fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2579–2582 (B)
15. Arvanitidou M, Spaia S, Velegraki A *et al.* High level of recovery of fungi from water and dialysis fluid in haemodialysis units. *J Hosp Infect* 2000; 45: 225–230 (B)
16. Harding GB, Pass T, Million C, Wright R, DeJarnette J, Klein E. Bacterial contamination of haemodialysis center water and dialysis fluid: are current assays adequate? *Artif Organs* 1989; 13: 155–159 (C)
17. Arduino MJ, Bland LA, Aguero SM, Carson L, Ridgeway M, Favero MS. Comparison of microbiologic assay methods for haemodialysis fluids. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 592–594 (A)
18. Arduino MJ, Bland LA, Aguero SM, Favero MS. Effects of incubation time and temperature on microbiologic sampling procedures for haemodialysis fluids. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 1462–1465 (A)
19. Harding GB, Pass T, Wright R. Bacteriology of haemodialysis fluids: are current methodologies meaningful? *Artif Organs* 1992; 16: 448–456 (C)
20. Bland LA. Microbiological and endotoxin assays of haemodialysis fluids. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 70–79 (C)
21. Krutzig S, Linnenweber S, Schindler R, Shaldon S, Koch KM, Lonnemann G. New indicators to evaluate bacteriological quality of the dialysis fluid and the associated inflammatory response in ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 87–91 (C)
22. Lonnemann G. Assessment of the quality of dialysis fluid. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 5]: 17–20 (C)
23. Savory J, Bertholf RL, Wills MR. Aluminium toxicity in chronic renal insufficiency. *Clin Endocrinol Metab* 1985; 14: 681–702 (C)
24. de Wolff FA, van der Voet GB. Biological monitoring of aluminium in renal patients. *Clin Chim Acta* 1986; 160: 183–188 (B)
25. King AJ, Kehayias JJ, Roubenoff R, Schmid CH, Pereira BJ. Cytokine production and nutritional status in haemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 4–11 (B)
26. Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kaysen GA, Bergström J. Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 953–960 (B)
27. Stenvinkel P. Inflammatory and atherosclerotic interactions in the depleted uremic patient. *Blood Purif* 2001; 19: 53–61 (B)
28. Panichi V, Migliori M, De Pietro S, Taccola D, Metelli MR, Palla R. Plasma C-reactive protein in haemodialysis. *Blood Purif* 1999; 17: 142–148 (B)
29. Panichi V, Migliori M, De Pietro S *et al.* C-reactive protein as a marker of chronic inflammation in uremic patients. *Blood Purif* 2000; 18: 183–190 (B)
30. Panichi V, Tetta C, Rindi P, Palla R, Lonnemann G. Plasma C-reactive protein is linked to backfiltration associated interleukin-6 production. *ASAIO J* 1998; 44: M415–M417 (B)

РАЗДЕЛ V. Хронический интермиттирующий гемодиализ и предупреждение тромбообразования в экстракорпоральной системе

Введение

В ходе гемодиализа контакт крови с экстракорпоральной системой вызывает изменения баланса системы гемостаза, приводящие к образованию тромбов. Это связано с активацией каскада свертывающей системы плазмы крови, а также тромбоцитов и характерно для всех диализных мембран [1, 2].

При контактной активации белки плазмы, такие, как высокомолекулярный кининоген и прекаликсин, активируют фактор XII. Это приводит к последующей активации других факторов свертывания по ступенчатому или ускоренному пути (рис. 1). Так, фактор XIIa активирует фактор XI, который активирует фактор IX. Эти активированные факторы вместе с активированным фактором VII активируют фактор X. Активация фактора V приводит к конверсии протромбина в тромбин. Тромбин конвертирует фибриноген в фибрин, который при полимеризации образует нерастворимый тромб. Поскольку активированный фактор X активирует фактор VII, а тромбин активирует фактор XI, наблюдается усиленная активация фактора X. Активированный фактор X, таким образом, занимает центральное место в каскаде свертывания.

V.1. ГЕМОДИАЛИЗ И ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ

Рекомендация V.1.1

А. Для предупреждения тромбообразования экстракорпоральной системы в ходе гемодиализа обязательно использование антикоагулянтов/антитромботических веществ.

Рекомендация V.1.2

А. Различия в тромбогенности должны приниматься во внимание при выборе диализатора. (Уровень доказанности: B)

Комментарий к рекомендациям V.1.1 и V.1.2

В отдельных исследованиях показано, что преддиализные концентрации белков свертывающей системы крови, таких, как тромбоглобулин и комплекс тромбин–анти тромбин (ТАТ), могут быть повышены, что позволяет предположить наличие гиперкоагуляции [3, 4]. В большинстве исследований воздействия гемодиализа

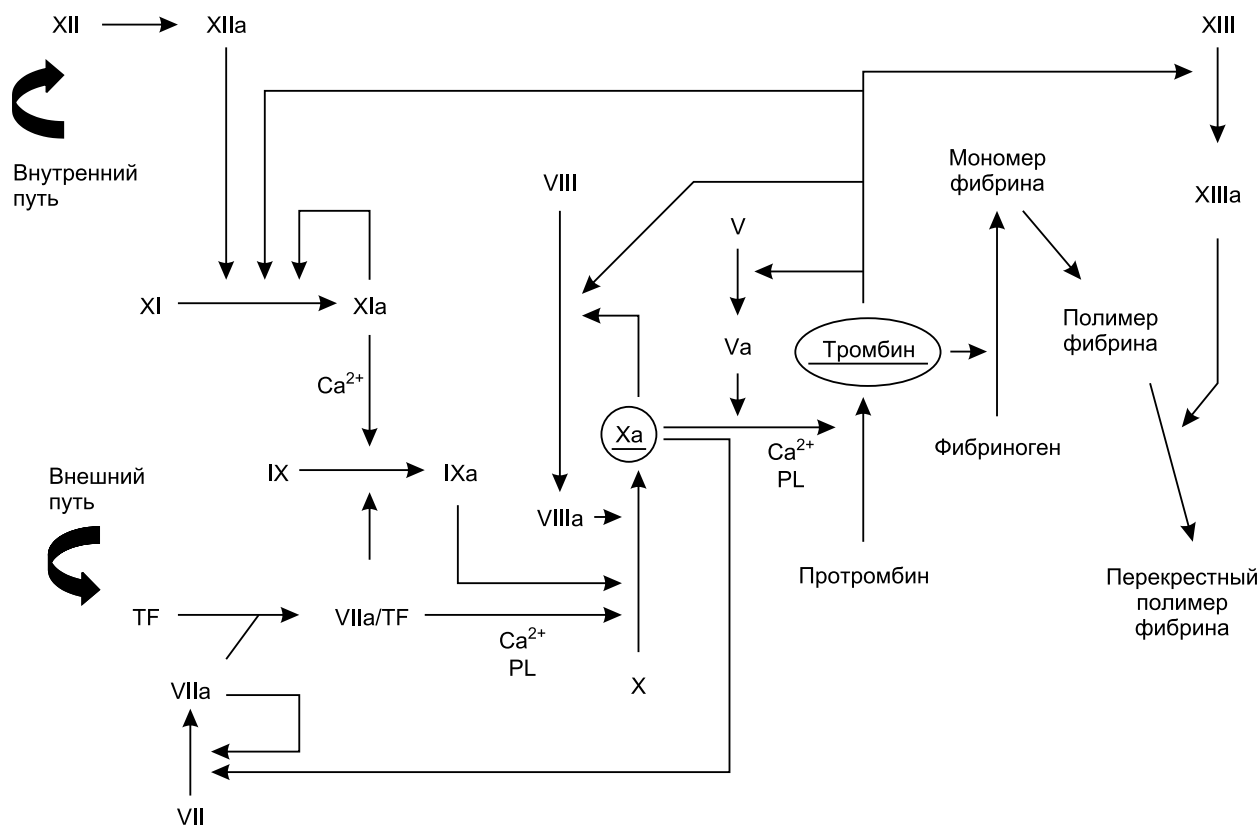


Рис. 1. Схема каскада свертывания (PL – фосфолипид)

за с различными мембранами на активацию каскада коагуляции показано, что гемодиализ с использованием мембран из регенерированной целлюлозы (купрофана) приводит к более выраженной активации коагуляции по сравнению с диализом на более современных мембранах [4–7]. Sultan et al. [8] показали, что полиакрилонитрил активирует каскад коагуляции в такой же степени, как купрофан, в то время как данные Seyfert et al. [5] не подтверждают этого факта. В двух других исследованиях обнаружено, что полиакрилонитриловая мембрана вызывает более выраженную коагуляцию, чем мембрана из ацетата целлюлозы [9] и полиамида [10]. По меньшей мере, в двух исследованиях сообщается, что ТАТ не повышается в ходе диализа с использованием полисульфона [4, 11]. Greiber et al. [12] при сравнении гемодиализа с использованием мембран из гемофана и полисульфона с применением в качестве антикоагулянта низкомолекулярного гепарина (НМГ) не выявили клинически значимых тромбозов, но отложения фибрина были более выраженными при использовании гемофана. Детальное рассмотрение мембран и их биосовместимости приведено в разделе III.

Помимо активации каскада свертывания, при контакте с экстракорпоральной системой происходит активация тромбоцитов. Это приводит к экспозиции прокоагулянтных анионных липидов на поверхности тромбоцитов, что формирует поверхность с выраженной активирующей активностью по отношению к внутреннему каскаду свертывания. Кроме того, фактор V и следовые количества протромбина высвобождаются из гранул тромбоцитов, что приводит к дальнейшей активации свертывания. По меньшей мере, в двух исследованиях установлено, что диализаторы на основе купрофана вызывают более выраженную активацию тромбоцитов в сравнении с другими диализаторами [2, 5], хотя в одном исследовании этого не выявлено [8]. В то время как в одном исследовании активация тромбоцитов отмечалась после гемодиализа с использованием полиакрилонитрила, в трех других эта мембрана не оказывала существенного воздействия на активацию тромбоцитов [13, 14]. Точно так же в исследованиях с полисульфоновой мембраной не выявлялась активация тромбоцитов [11, 13, 14] или активация была умеренной [2].

Суммируя сказанное, можно заключить, что контакт крови с диализатором может вызывать активацию каскада свертывания и тромбоцитов. Это особо характерно для диализаторов на основе купрофана и менее выражено при использовании других мембран. Поэтому для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе необходимо использование антикоагулянтов / антитромботических агентов.

V.2. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОБЫЧНЫМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Рекомендация V.2.1

А. У пациентов без повышенного риска кровотечения может использоваться нефракционированный гепарин в низких дозах или низкомолекулярный гепарин (НМГ).

(Уровень доказанности: А)

Рекомендация V.2.2

А. Применение НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином предпочтительно из соображений безопасности (уровень доказанности: А), одинаковой эффективности (уровень доказанности: А) и простоты использования (уровень доказанности: С). Другие преимущества использования НМГ – улучшение липидного профиля (уровень доказанности: В) и меньшие потери крови.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации V.2.1

Нефракционированный гепарин

Нефракционированный гепарин связывается с гепарин-связывающей зоной антитромбина-III (АТ-III). Это приводит к конформационным изменениям АТ-III, которые превращают его из медленного в быстрый инактиватор факторов свертывания, таких, как фактор Ха и, в меньшей степени, XIIa, XIa, IXa. Кроме того, гепарин является непрямым ингибитором тромбина, для чего необходимо его одновременное связывание с АТ-III и тромбином. Для этого требуется, чтобы молекула гепарина содержала более 18 моносахаридных единиц.

В настоящее время рутинная антикоагуляция гепарином проводится с использованием низких доз. Гепарин (период полураспада около 1,5 часов) вводится в нагрузочной дозе (приблизительно 50 МЕ/кг), после чего – в виде постоянной инфузии (800–1500 МЕ/ч) [15–20].

Эффективность введения гепарина может отслеживаться по активированному частичному тромбопластному времени или времени свертывания цельной крови. Рекомендуется добиваться продления АРТТ или времени свертывания до 150% от их додиализных значений [20]. Программа индивидуального дозирования позволяет снизить частоту осложнений в виде кровотечений [21–23], но обычно требует математического моделирования, неудобного в рутинной практике. Opartny et al. [24] провели рандомизированное проспективное исследование, в котором исследовали воздействие промывки диализаторов гепаринизированным раствором или раствором без гепарина и сравнивали низкопроницаемые и высокопроницаемые полисульфоновые диализаторы. Кровь забиралась на входе в диализатор до диализа и на 15, 60 и 240-й минутах. Разницы в степени активации каскада коагуляции и тромбоцитов обнаружено не было ни в зависимости от способа промывки, ни в зависимости от типа диализатора [24]. Кроме того, не отмечалось различий в количестве остаточной крови после диализов. В другом исследовании также не отмечалось преимуществ предварительной промывки альбумином диализаторов с целлюлозно-ацетатными мембранами в отношении активации коагуляции и тромбоцитов [25].

По данным ряда исследований, использование эритропоэтина, приводящее к повышению гемоглобина и гематокрита, требует увеличения дозы гепарина, необходимой для предотвращения свертывания в экстракорпоральном контуре [26–30]. Поэтому когда пациен-

ты начинают диализное лечение с низким уровнем гематокрита, необходимо уделять особое внимание подбору доз гепарина. В нескольких работах исследовалось воздействие разных диализаторов на эффективность антикоагуляции и было показано лишь умеренное влияние на дозу гепарина [6], или же подобного влияния выявлено не было [15, 31].

В случае передозировки или активного кровотечения после введения гепарина воздействие нефракционированного гепарина может быть нейтрализовано внутривенным введением протамина (1 мг протамина нейтрализует 90–115 USP U гепарина; для точной дозировки – см. вкладыш в упаковке).

В настоящее время пациентам, уже получающим агенты, влияющие на свертывание (например, ацетилсалициловую кислоту или кумарины), рекомендуется снижение доз гепарина на индивидуальной основе, например, до дозы, позволяющей добиться минимального свертывания в воздушной ловушке.

Низкомолекулярные гепарины

НМГ являются деполимеризированной фракцией гепарина и соответственно состоят из меньшего числа элементов. НМГ являются эффективными ингибиторами фактора Ха. Поскольку размеры молекул невелики в сравнении с нефракционированным гепарином, НМГ неспособны формировать комплекс с АТ-III. Поэтому их воздействие на тромбин гораздо менее выражено в сравнении с нефракционированным гепарином. НМГ отличаются не только меньшим размером молекул, но и меньшим отрицательным зарядом. Это приводит к снижению неспецифического связывания с плазменными белками и улучшает биосовместимость.

В настоящее время доступно много разных НМГ. В нескольких исследованиях показана эффективность НМГ, по меньшей мере сравнимая с обычным гепарином [32, 33]. Первые программы введения НМГ включали болюсное введение, за которым следует постоянная инфузия, как и при использовании нефракционированного гепарина [34–39].

В последующих исследованиях было показано, что однократное болюсное введение обычно достаточно для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной системе [32, 40–51]. В некоторых статьях, тем не менее, предлагается введение дополнительной дозы НМГ (в виде болюса или постоянной инфузии) при продолжительности диализа более 4 часов [48, 52]. В дозах, достаточных для предотвращения свертывания, НМГ могут не предотвращать активацию маркеров каскада свертывания и тромбоцитов в ходе диализа [53].

Для уточнения дозировок разных видов НМГ следует обратиться к рекомендациям производителей, обычно вложенным в упаковку.

Хотя в настоящее время не имеется четких данных, пациентам, уже получающим препараты, влияющие на свертывание (например, антитромбоцитарные агенты или антагонисты витамина К), можно рекомендовать снижение дозировок НМГ на индивидуальной основе, например, до уровня, достаточного для минимизации свертывания крови в воздушной ловушке. В одном исследовании было показано, что дозировки НМГ не зависят от проницаемости используемых мембран [44].

Комментарии к рекомендации V.2.2

Имеется несколько причин, позволяющих рекомендовать НМГ в качестве антикоагулянтов для рутинного использования при гемодиализе. Во-первых, это удобство болюсного введения, позволяющего добиться сравнимого с постоянной инфузией нефракционированного гепарина антикоагуляционного эффекта [32, 40–51]. Кроме того, Hofbauer et al., используя сканирующую электронную микроскопию, недавно показали, что связанное с активацией диализной мембраной тромбообразование менее выражено при использовании НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином.

Во-вторых, нефракционированный гепарин оказывает не только антикоагуляционное воздействие, но также стимулирует липолитическую активность плазмы [54, 55], что приводит к гидролизу триглицеридов и свободных жирных кислот. Показано, что такое воздействие на липиды сыворотки снижается при уменьшении дозировок гепарина [6]. Кроме того, во многих статьях сообщается о благоприятном воздействии НМГ на липидный профиль. Это продемонстрировано после перевода с нефракционированного гепарина на НМГ и особенно выражено – у отдельных пациентов (например, при повышенном уровне общего холестерина и/или триглицеридов). Введение НМГ при проспективном наблюдении в течение от 6 месяцев до 4 лет существенно снижало уровни общего холестерина и триглицеридов [56, 59–61]. Также отмечалось снижение LDL и VLDL при незначительном снижении [58, 60] или повышении [59] HDL. Elisaf et al. [62, 63] у 76 случаев отобранных пациентов показали, что через 12 месяцев введения НМГ уровни общего холестерина, триглицеридов и Apo B снизились. После годичного наблюдения пациенты были разделены случайным образом: в одной группе было продолжено введение НМГ, другую вновь перевели на нефракционированный гепарин еще на год. У пациентов, которым вводились НМГ, наблюдалось дальнейшее улучшение липидного профиля, в то время как у пациентов, получавших нефракционированный гепарин, изменений не отмечалось [63]. В отличие от этих наблюдений Kronenberg et al. [64] не выявили различий уровней общего холестерина, триглицеридов, LDL, Apo B у 153 пациентов, получавших НМГ и 153 больных, леченных с использованием обычного гепарина. Кроме того, эти исследователи показали, что у пациентов, переведенных с НМГ на нефракционированный гепарин через 6 месяцев диализного лечения, сывороточные уровни общего холестерина, триглицеридов, LDL существенно снизились. Можно заключить, что, несмотря на результаты последних двух исследований, большинство публикаций свидетельствует в пользу положительного воздействия НМГ на липидный профиль. Тем не менее нет данных, что улучшение липидного профиля в сторону меньшей атерогенности у диализных пациентов при лечении НМГ приводит к снижению сердечно-сосудистой патологии. Так или иначе, учитывая высокую частоту данной патологии у диализных пациентов, любую терапевтическую стратегию, потенциально способную благоприятно воздействовать на факторы риска, как, например, использование НМГ вместо нефракционированного гепарина, можно считать оправданной.

В-третьих, в нескольких исследованиях показано, что пациенты, лечившиеся с применением НМГ, меньше нуждались в переливаниях крови [39, 66]. Кроме того, из опыта лечения больных с тромбоэмболической патологией известно, что НМГ, по меньшей мере, столь же эффективны, как нефракционированный гепарин, и позволяют снизить риск кровотечения [67, 68].

Наконец, при терапии гепарином (например, у пациентов с тромбоэмболической патологией) отмечается такое осложнение, как гиперкалиемия [69–79]. Она связана с угнетением под воздействием гепарина продукции альдостерона надпочечниками [70, 80, 81], к чему особенно склонны пациенты с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью [69, 74, 76, 81, 82]. Показано, что дозозависимая супрессия метаболизма минералокортикоидов наблюдается при лечении как НМГ, так и нефракционированным гепарином, хотя при введении НМГ она менее выражена [80]. При лечении НМГ отмечается более низкий уровень кальция в плазме у диализных пациентов [82, 83]. При подтверждении этого факта в других исследованиях он станет дополнительным аргументом в пользу применения НМГ у диализных пациентов.

Неудобством при использовании НМГ в сравнении с нефракционированным гепарином является недостаток наборов для измерения анти-Ха-активности [12, 84] и то, что их антикоагулянтное воздействие лишь отчасти может блокироваться протамином [85].

V.3. ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ТРОМБООБРАЗОВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПОВЫШЕННОЙ ОПАСНОСТЬЮ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Рекомендация V.3.1

А. У пациентов с повышенным риском кровотечения необходимо избегать стратегии, индуцирующей системную антикоагуляцию. Стратегии лечения, позволяющие избежать этого, включают безгепариновый диализ с периодическим промыванием системы физиологическим раствором или регионарную антикоагуляцию цитратом.

(Уровень доказанности: А)

Рекомендация V.3.2

А. Регионарная гепаринизация вследствие опасности кровотечения после диализа использоваться не должна.

(Уровень доказанности: А)

Комментарии к рекомендации V.3.1

Диализ без антикоагулянтов

У пациентов с повышенным риском кровотечения, например сразу после и непосредственно перед оперативным вмешательством, или при желудочно-кишечном кровотечении гемодиализ может проводиться без введения антикоагулянтов [86–98]. Риск массивного тромбоза экстракорпоральной системы при этом по разным данным составляет 0–20% [87, 89, 91–93, 95]. Незначи-

тельный тромбоз не влияет на эффективность диализа. В большинстве случаев применялась промывка системы физиологическим раствором (100–300 мл каждые 30 минут) [90, 91, 93, 96]. Важными условиями при проведении безгепаринового диализа являются полное удаление воздуха из диализатора при подготовке к диализу, абсолютное исключение попадания воздуха в систему в ходе диализа и поддержание высокого кровотока с самого начала процедуры. Тромбирование системы можно также предупредить профилактической заменой диализатора и кровопроводящих магистралей [93].

Регионарная антикоагуляция цитратом

Введение цитрата в артериальную магистраль приводит к связыванию ионизированного кальция и угнетению каскада свертывания в диализаторе и потому может использоваться для регионарной антикоагуляции [98–100]. Эта техника требует использования безкальциевого (и безмагниевого) диализата и обычно проводится с тринатриевым цитратом (детальное рассмотрение доз см. [101]). Необходимо с осторожностью относиться к стерилизации раствора тринатриевого цитрата в стеклянной посуде, поскольку это может приводить к высокому содержанию алюминия в инфузате. Поэтому цитрат должен стерилизоваться в полипропиленовой посуде [101]. Поскольку для восстановления свертывающей способности крови требуется возмещение кальция и магния через венозную магистраль (дозы детально рассмотрены в источнике [101]), для регионарной цитратной антикоагуляции требуются два инфузата. При проведении такой антикоагуляции в ходе бикарбонатного диализа описан выраженный метаболический алкалоз. Поэтому необходимо использование специальной диализирующей жидкости. Точно так же необходимо с осторожностью относиться к введению кальция в венозную магистраль, поскольку острая гиперкальциемия может привести к опасной для жизни аритмии. Все это, вместе взятое, делает понятной сложность техники регионарной цитратной антикоагуляции, что определяет ее неприменимость в рутинной практике диализа. Тем не менее использование регионарной цитратной антикоагуляции особенно показано пациентам с активным кровотечением или высоким риском таких осложнений [101–105].

Различные методики

В некоторых исследованиях показано, что введение простациклинов (0,4–0,5 нг/кг/мин) может безопасно использоваться у пациентов с высоким риском кровотечения для предотвращения свертывания крови в экстракорпоральной циркуляции [106–108]. Иногда отмечаются побочные эффекты, такие, как интрадиализная гипотензия и «приливы» [106, 107]. Обычно такие осложнения не требуют отмены простациклинов, что делает дорогостоящую такую методику единственным ее недостатком.

Комментарии к рекомендации V.3.2

Регионарная гепаринизация (например, введение гепарина в артериальную магистраль и протамина – в

венозную) не имеет преимуществ в сравнении с низкогепариновым диализом. Показано, что после такой процедуры развивается «синдром отдачи» вследствие более короткого периода полураспада протамина в сравнении с гепарином [109, 110]. Фактически осложнения в виде кровотечений при регионарной гепаринизации встречаются чаще, чем при низкогепариновом диализе [110]. Поэтому использование регионарной гепаринизации не рекомендуется.

V.4. ИНДУЦИРОВАННАЯ ГЕПАРИНОМ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

Рекомендация V.4

А. При индуцированной гепарином тромбоцитопении (ГИТ) предупреждение свертывания крови может осуществляться при помощи гепариноидов, гирудина или цитрата.
(Уровень доказанности: А)

Комментарий к рекомендации V.4

ГИТ I типа наблюдается у пациентов, леченных гепарином [111–113]. Она характеризуется снижением числа тромбоцитов в течение 5 дней после начала гепаринизации, сохраняется при продолжении введения гепарина и не имеет клинических последствий.

Напротив, ГИТ типа II – более серьезное осложнение гепаринотерапии, обусловленное выработкой антител [112, 113]. Антитела вырабатываются напрямую к комплексу гепарина и тромбоцитарного фактора 4 [114–116]. Число тромбоцитов может падать остро, но обычно остается >20 000/мл, поэтому тяжелые кровотечения развиваются редко. Частота ГИТ типа II невелика (1–3% у пациентов, получавших гепарин [113]), но встречается она и у диализных пациентов [117–120]. Основным клиническим осложнением является развитие тромбозов, в том числе артериальных. Тромбозы наблюдаются почти у 60% пациентов с серологически подтвержденной ГИТ. Первым шагом в диагностике ГИТ является выявление тромбоцитопении у пациента, получавшего гепарин. Специфическими тестами для выявления ГИТ типа II являются диагностические пробы с высвобождением серотонина, с индуцированной гепарином агрегацией тромбоцитов и плотно-фазные иммунопробы [121, 122].

Лечение ГИТ II типа начинается с полной отмены гепарина. Кроме того, введению НМГ препятствуют описанные в литературе перекрестная реакция с антителами, индуцированными гепарином, и формирование гепарин-зависимых антител класса IgG. Пациенты с подтвержденной ГИТ II типа должны диализироваться с использованием низкомолекулярных гепариноидов (данапароида) [123–126] или прямых ингибиторов тромбина (рекомбинантного гирудина [127–129] или аргатробана [130]). Для правильной дозировки надо руководствоваться рекомендациями производителей. При возобновлении введения гепарина пациентам с ГИТ II типа часто отмечается повторное развитие тромбоцитопении [131]. Конечно, при развитии ГИТ II типа необходимо рассматривать возможность перевода на ПАПД или ПЦПД.

Данапароид состоит из смеси сульфата дерматана и низкосульфатированного гепарансульфата. Он обладает анти-Ха-активностью, но основное воздействие оказывает на тромбин и тромбоциты. Успешно используется у пациентов с ГИТ II типа [132–134]. Основными недостатками являются потребность в определении анти-Ха-концентрации для мониторинга антикоагулянтной активности, длительный период полувыведения (25 ± 100 часов) при почечной недостаточности, отсутствие эффективных нейтрализующих агентов, а также высокая стоимость.

Рекомбинантный гирудин – другой препарат, который может использоваться для рутинного диализа у пациентов с ГИТ II типа [127–129]. Гирудин – специфический ингибитор тромбина в пропорции 1:1. Он успешно используется у пациентов с ГИТ II типа. Подобно данапароиду, отличается недостатками – нехваткой систем мониторинга, длительным и непредсказуемым периодом полувыведения у диализных пациентов, особенно при анурии [135].

V.5. ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВВЕДЕНИЯ ГЕПАРИНА

Рекомендация V.5

А. При возникновении побочных эффектов нефракционированного гепарина в ходе рутинного диализа необходимо отказаться от его использования.
(Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации V.5

Описаны различные побочные эффекты при введении нефракционированного гепарина [136], в том числе острый некроз кожи, реакции гиперчувствительности, остеопороз, гиперкалиемия. В таких случаях использования гепарина надо избегать.

Гиперчувствительность

Имеется несколько сообщений о реакциях гиперчувствительности с генерализованным поражением кожи при рутинном введении гепарина. Иммунологические исследования в этих случаях выявили выработку IgE- и IgG-антител к гепарину или примесям, возникающим при производстве препарата [137, 138].

Острый некроз кожи

У пациентов, лечущихся с постоянным введением гепарина, острый некроз кожи является редким, но четко документированным осложнением. Это осложнение описано также у незначительного количества диализных пациентов без развития тромбоцитопении [139, 140]. Кожные некрозы являются очень серьезным осложнением и отличаются плохим прогнозом, несмотря на отмену гепарина.

Список литературы

1. Panichi V, Casarosa L, Gattai V *et al.* Protein layer on hemodialysis membranes: a new immunohistochemistry technique. *Int J Artif Organs* 1995; 18: 305–308 (B)

2. Cases A, Reverter JC, Escolar G *et al.* *In vivo* evaluation of platelet activation by different cellulosic membranes. *Artif Organs* 1997; 21: 330–334 (B)
3. Kolb G, Fischer W, Seitz R *et al.* Hemodialysis and blood coagulation: the effect of hemodialysis on coagulation factor XIII and thrombin-antithrombin III complex. *Nephron* 1991; 58: 106–108 (B)
4. Ishii Y, Yano S, Kanai H *et al.* Evaluation of blood coagulation-fibrinolysis system in patients receiving chronic hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 407–412 (B)
5. Seyfert UT, Helmling E, Hauck W, Skroch D, Albert W. Comparison of blood biocompatibility during haemodialysis with cuprophane and polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 428–434 (B)
6. Sperschneider H, Deppisch R, Beck W, Wolf H, Stein G. Impact of membrane choice and blood flow pattern on coagulation and heparin requirement—potential consequences on lipid concentrations. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2638–2646 (A)
7. Wright MJ, Woodrow G, Umpleby S *et al.* Low thrombogenicity of polyethylene glycol-grafted cellulose membranes does not influence heparin requirements in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 36–42 (A)
8. Sultan Y, London GM, Goldfarb B, Toulon P, Marchais SJ. Activation of platelets, coagulation and fibrinolysis in patients on long-term haemodialysis: influence of cuprophane and polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 362–368 (B)
9. Moll S, De Moerloose P, Reber G, Schifferli J, Leski M. Comparison of two hemodialysis membranes, polyacrylonitrile and cellulose acetate, on complement and coagulation systems. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 273–279 (B)
10. Reber G, Stoermann C, De Moerloose P, Ruedin P, Leski M. Hemostatic disturbances induced by two hollow-fiber hemodialysis membranes. *Int J Artif Organs* 1992; 15: 269–276 (B)
11. Mujais SK, Schmidt B, Hacker H, Opatrny K, Gurland HJ. Synthetic modification of PAN membrane: biocompatibility and functional characterization. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 3]: 46–51 (A)
12. Greiber S, Weber U, Galle J, Bramer P, Schollmeyer P. Activated clotting time is not a sensitive parameter to monitor anticoagulation with low molecular weight heparin in hemodialysis. *Nephron* 1997; 76: 15–19 (B)
13. Leitiene P, Trzeciak MC, Adeleine P *et al.* Comparison of hemostasis with two high-flux hemocompatible dialysis membranes. *Int J Artif Organs* 1991; 14: 227–233 (A)
14. Verbeelen D, Jochmans K, Herman AG *et al.* Evaluation of platelets and hemostasis during hemodialysis with six different membranes. *Nephron* 1991; 59: 567–572 (A)
15. Mingardi G, Perico N, Pusineri F *et al.* Heparin for hemodialysis: practical guidelines for administration and monitoring. *Int J Artif Organs* 1984; 7: 269–274 (B)
16. Ireland H, Lane DA, Curtis JR. Objective assessment of heparin requirements for hemodialysis in humans. *J Lab Clin Med* 1984; 103: 643–652 (B)
17. Low CL, Baillie G, Morgan S, Eisele G. Effect of a sliding scale protocol for heparin on the ability to maintain whole blood activated partial thromboplastin times within a desired range in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 120–124 (A)
18. Seifert R, Borchert W, Letendre P, Knutson R, Cipolle R. Heparin kinetics during hemodialysis: variation in sensitivity, distribution volume, and dosage. *Ther Drug Monit* 1986; 8: 32–36 (B)
19. Ward RA. Heparinization for routine hemodialysis. *Adv Ren Replace Ther* 1995; 2: 362–370 (B)
20. Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 181–187 (B)
21. Mitsuoka JC. A calculator program to determine heparin requirements during hemodialysis. *Comput Biol Med* 1983; 13: 239–243 (C)
22. Farrell PC, Ward RA, Schindhelm K, Gotch F. Precise anticoagulation for routine hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 164–176 (B)
23. Smith BP, Ward RA, Brier ME. Prediction of anticoagulation during hemodialysis by population kinetics and an artificial neural network. *Artif Organs* 1998; 22: 731–739 (B)
24. Opatrny K Jr, Bouda M, Kohoutkova L, Vit L, Sefrna F. A clinical study to assess the effect of heparin in dialyzer rinsing solutions. *Int J Artif Organs* 1997; 20: 112–118 (A)
25. Buturovic J, Zemva Z, Ponikvar R. Filling a dialysis circuit with albumin does not prevent platelet activation during hemodialysis: *in vivo* study. *Artif Organs* 1994; 18: 875–879 (B)
26. Spinowitz BS, Arslanian J, Charytan C *et al.* Impact of epoetin beta on dialyzer clearance and heparin requirements. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 668–673 (B)
27. Norton J, Spiezio R, LaManna L, DeLorme B. Varying heparin requirements in hemodialysis patients receiving erythropoietin. *ANNA J* 1940; 19: 367–372 (B)
28. Taylor JE, Belch JJ, McLaren M, Henderson IS, Stewart WK. Effect of erythropoietin therapy and withdrawal on blood coagulation and fibrinolysis in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 182–190 (B)
29. Veys N, Vanholder R, De Cuyper K, Ringoir S. Influence of erythropoietin on dialyzer reuse, heparin need, and urea kinetics in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 52–59 (B)
30. Clyne N, Lins LE, Egberg N. Long-term effects of erythropoietin treatment on the coagulation system during standardized hemodialysis. *Clin Nephrol* 1995; 43: 260–267 (B)
31. Ward RA, Schmidt B, Gurland HJ. Prevention of blood loss in dialysers with DEAE-cellulose membranes does not require increased doses of heparin. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1140–1145 (A)
32. Moia M, Graziani G, Tenconi PM, Martinelli I, Ponticelli C. Rationale for the use of a low molecular weight heparin during hemodialysis with polysulphone membrane in uremic patients. *Annali Ital Med Interna* 1997; 12: 67–71 (A)
33. Hofbauer R, Moser D, Frass M *et al.* Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1578–1583 (B)
34. Lane DA, Flynn A, Ireland H, Anastassiades E, Curtis JR. On the evaluation of heparin and low molecular weight heparin in haemodialysis for chronic renal failure. *Haemostasis* 1986; 16 [Suppl 2]: 38–47 (B)
35. Borm JJ, Krediet R, Sturk A, ten Cate J. Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic hemodialysis patients: a randomized cross-over study. *Haemostasis* 1986; 16 [Suppl 2]: 59–68 (A)
36. Anastassiades E, Lane DA, Ireland H, Flynn A, Curtis JR. A low molecular weight heparin ('fragmin') for routine hemodialysis: a crossover trial comparing three dose regimens with a standard regimen of commercial unfractionated heparin. *Clin Nephrol* 1989; 32: 290–296 (A)
37. Ryan KE, Lane DA, Flynn A *et al.* Dose finding study of a low molecular weight heparin, Innohep, in haemodialysis. *Thromb Haemost* 1991; 66: 277–282 (B)
38. Hafner G, Klingel R, Wandel E *et al.* Laboratory control of minimal heparinization during haemodialysis in patients with a risk of haemorrhage. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1994; 5: 221–226 (B)
39. Schrader J, Stibbe W, Armstrong VW *et al.* Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 1988; 33: 890–896 (A)
40. Ljungberg B, Blomback M, Johnsson H, Lins LE. A single dose of a low molecular weight heparin fragment for anticoagulation during hemodialysis. *Clin Nephrol* 1987; 27: 31–35 (B)
41. Nurmohamed MT, ten Gate J, Stevens P *et al.* Long-term efficacy and safety of a low molecular weight heparin in chronic hemodialysis patients. A comparison with standard heparin. *ASAIO Trans* 1991; 37: M459–M461 (A)
42. Ljungberg B, Jacobson SH, Lins LE, Pejler G. Effective anticoagulation by a low molecular weight heparin (Fragmin) in hemodialysis with a highly permeable polysulfone membrane. *Clin Nephrol* 1992; 38: 97–100 (B)
43. Grau E, Siguenza F, Maduell F *et al.* Low molecular weight heparin (CY-216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron* 1992; 62: 13–17 (B)
44. Baumelou A, Singlas E, Petitclerc T *et al.* Pharmacokinetics of a low molecular weight heparin (reviparine) in hemodialyzed patients. *Nephron* 1994; 68: 202–206 (B)
45. Koutsikos D, Fourtounas C, Kapetanaki A *et al.* A cross-over study of a new low molecular weight heparin (Logiparin) in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1996; 19: 467–471 (B)
46. Simpson HK, Baird J, Allison M *et al.* Long-term use of the low molecular weight heparin tinzaparin in haemodialysis. *Haemostasis* 1996; 26: 90–97 (B)

47. Lai KN, Wang AY, Ho K *et al.* Use of low-dose low molecular weight heparin in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 721–726 (B)
48. Lai KN, Ho K, Li M, Szeto CC. Use of single dose low-molecular-weight heparin in long hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1998; 21: 196–200 (B)
49. Egfjord M, Rosenlund L, Hedegaard B *et al.* Dose titration study of tinzaparin, a low molecular weight heparin, in patients on chronic hemodialysis. *Artif Organs* 1998; 22: 633–637 (B)
50. Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, Healy H. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2698–2703 (A)
51. Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K *et al.* A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1943–1947 (B)
52. Van Hoof A, Schurgers M, Boelaert J, Criel A. Low-molecular-weight heparin dosage in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 193–194 (B)
53. Sagedal S, Hartmann A, Sundström K, Björnsson S, Brosstad F. Anticoagulation intensity sufficient for haemodialysis does not prevent activation of coagulation and platelets. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 987–993 (B)
54. Schrader J, Andersson LO, Armstrong VW *et al.* Lipolytic effects of heparin and low molecular weight heparin and their importance in hemodialysis. *Semin Thromb Hemost* 1990; 16 [Suppl]: 41–45 (B)
55. Arnadóttir M, Kurkus J, Nilsson-Ehle P. Different types of heparin in haemodialysis: long-term effects on post-heparin lipases. *Scand J Clin Lab Invest* 1994; 54: 515–521 (B)
56. Deuber HJ, Schulz W. Reduced lipid concentrations during four years of dialysis with low molecular weight heparin. *Kidney Int* 1991; 40: 496–500 (B)
57. Akiba T, Tachibana K, Ozawa K *et al.* Long-term use of low molecular weight heparin ameliorates hyperlipidemia in patients on hemodialysis. *ASAIO J* 1992; 38: M326–M330 (B)
58. Schmitt Y, Schneider H. Low-molecular-weight heparin (LMWH): influence on blood lipids in patients on chronic haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 438–442 (B)
59. Vlassopoulos D, Noussias C, Hadjipetrou A *et al.* Long-term effect of low molecular weight heparin on serum lipids in hypertriglyceridemic chronic hemodialysis patients. *J Nephrol* 1997; 10: 111–114 (B)
60. Yang C, Wu T, Huang C. Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis. *Am J Nephrol* 1998; 18: 384–390 (B)
61. Leu JG, Lion HH, Wu SC, Yang WC, Huang TP. Low molecular weight heparin in diabetic and nondiabetic hypercholesterolemic patients receiving long-term hemodialysis. *J Form Med Assoc* 1998; 97: 49–54 (B)
62. Elisaf MS, Bairaktari H, Germanos N *et al.* Long-term effects of low molecular weight heparin on lipid parameters in hemodialysis patients. *Int Angiol* 1996; 15: 252–256 (B)
63. Elisaf MS, Germanos NP, Bairaktari HT *et al.* Effects of conventional vs. low-molecular-weight heparin on lipid profile in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1997; 17: 153–157 (A)
64. Kronenberg F, König P, Neyer U *et al.* Influence of various heparin preparations on lipoproteins in hemodialysis patients: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1025–1028 (B)
65. Kronenberg F, König P, Lhotta K, Steinmetz A, Dieplinger H. Low molecular weight heparin does not necessarily reduce lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43: 399–404 (B)
66. Bambauer R, Rucker S, Weber U, Kohler M. Comparison of low molecular weight heparin and standard heparin in hemodialysis. *ASAIO Trans* 1990; 36: M646–M649 (B)
67. Bijsterveld NR, Hettiarachchi R, Peters R *et al.* Low-molecular weight heparins in venous and arterial thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999; 82 [Suppl 1]: 139–147 (B)
68. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, Holbrook AM, Cheah G. A meta-analysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000; 160: 181–188 (A)
69. Phelps KR, Oh MS, Carroll HJ. Heparin-induced hyperkalemia: report of a case. *Nephron* 1980; 25: 254–258 (B)
70. Leehey D, Gantt C, Lim V. Heparin-induced hypoadosteronism. Report of a case. *J Am Med Assoc* 1981; 246: 2189–2190 (B)
71. Edes TE. Heparin-induced hyperkalemia. *Postgrad Med* 1990; 87: 104–106 (B)
72. Quintanilla AP, Weffer MI. Hyperkalemia in the patient on chronic dialysis. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 17–19 (B)
73. Maddux FW. Heparin-induced hyperkalemia. *N C Med J* 1987; 48: 75–76 (B)
74. Busch EH, Ventura HO, Lavie CJ. Heparin-induced hyperkalemia. *South Med J* 1987; 80: 1450–1451 (B)
75. Monreal M, Lafoz E, Salvador R, Roncales J, Navarro A. Adverse effects of three different forms of heparin therapy: thrombocytopenia, increased transaminases, and hyperkalemia. *Eur J Clin Pharmacol* 1989; 37: 415–418 (B)
76. Aull L, Chao H, Coy K. Heparin-induced hyperkalemia. *DICP: Ann Pharmacotherap* 1990; 24: 244–246 (B)
77. Gonzalez-Martin G, Diaz-Molinias MS, Martinez AM, Ortiz M. Heparin-induced hyperkalemia: a prospective study. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1991; 29: 446–450 (B)
78. Bacon NC. Heparin-induced disturbance of potassium homeostasis. *Q J Med* 1997; 90: 725 (B)
79. Orlando MP, Dillon ME, O'Dell MW. Heparin-induced hyperkalemia confirmed by drug rechallenge. *Am J Phys Med Rehabil* 2000; 79: 93–96 (B)
80. Siebels M, Andrassy K, Vecsei P *et al.* Dose dependent suppression of mineralocorticoid metabolism by different heparin fractions. *Thromb Res* 1992; 66: 467–473 (B)
81. Oster JR, Singer I, Fishman LM. Heparin-induced aldosterone suppression and hyperkalemia. *Am J Med* 1995; 98: 575–586 (B)
82. Edes TE, Sunderrajan EV. Heparin-induced hyperkalemia. *Arch Intern Med* 1985; 145: 1070–1072 (B)
83. Hottelart C, Achard JM, Moriniere P *et al.* Heparin-induced hyperkalemia in chronic hemodialysis patients: comparison of low molecular weight and unfractionated heparin. *Artif Organs* 1998; 22: 614–617 (A)
84. Messmore HL. Clinical efficacy of heparin fractions: issues and answers. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1986; 23: 77–94 (B)
85. Andrassy K. Low molecular weight heparin and haemodialysis: neutralization by protaminchloride. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4 [Suppl 1]: S39–S43 (B)
86. Glaser P, Guesde R, Rouby JJ, Eurin B. Haemodialysis without heparin is possible. *Lancet* 1979; 2: 579–580 (B)
87. Casati S, Graziani G, Ponticelli C. Hemodialysis without anticoagulants in patients with high bleeding risk. *Int J Artif Organs* 1982; 5: 233–236 (B)
88. Hathiwalá S. Dialysis without anticoagulation. *Int J Artif Organs* 1983; 6: 64–66 (B)
89. Casati S, Moia M, Graziani G *et al.* Hemodialysis without anticoagulants: efficiency and hemostatic aspects. *Clin Nephrol* 1984; 21: 102–105 (B)
90. Agresti J, Conroy JD, Olshan A *et al.* Heparin-free hemodialysis with Cuprophane hollow fiber dialyzers by a frequent saline flush, high blood flow technique. *ASAIO Trans* 1985; 31: 590–594 (B)
91. Sanders PW, Taylor H, Curtis JJ. Hemodialysis without anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1985; 5: 32–35 (B)
92. Caruana RJ, Raja RM, Bush JV, Kramer MS, Goldstein SJ. Heparin free dialysis: comparative data and results in high risk patients. *Kidney Int* 1987; 31: 1351–1355 (B)
93. Preuschhof L, Keller F, Seemann J, Offermann G. Heparin-free hemodialysis with prophylactic change of dialyser and blood lines. *Int J Artif Organs* 1988; 11: 255–258 (B)
94. Ludlow MK. Heparin-free dialysis. *ANNA J* 1989; 16: 295–298 (B)
95. Keller F, Seemann J, Preuschhof L, Offermann G. Risk factors of system clotting in heparin-free haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 802–807 (B)
96. Geary DF, Gajaria M, Fryer-Keene S, Willumsen J. Low-dose and heparin-free hemodialysis in children. *Ped Nephrol* 1991; 5: 220–224 (B)
97. Mujais SK, Chimeh H. Heparin free hemodialysis using heparin coated hemophan. *ASAIO J* 1996; 42: M538–M541 (A)
98. von Brecht J, Flanigan MJ, Freeman RM, Lim VS. Regional anticoagulation: hemodialysis with hypertonic trisodium citrate. *Am J Kidney Dis* 1986; 8: 196–201 (B)
99. Wiegmann TB, MacDougall ML, Diederich DA. Long-term comparisons of citrate and heparin as anticoagulants for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 430–435 (A)

100. Van der Meulen J, Janssen MJ, Langendijk PN, Bouman AA, Oe PL. Citrate anticoagulation and dialysate with reduced buffer content in chronic hemodialysis. *Clin Nephrol* 1992; 37: 36–41 (B)
101. Janssen MJ, Deegens JK, Kapinga TH *et al.* Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 806–813 (A)
102. Pinnick RV, Wiegmann TB, Diederich DA. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis in the patient at high risk for bleeding. *N Engl J Med* 1983; 308: 258–261 (B)
103. Flanigan MJ, Von BJ, Freeman RM, Lim VS. Reducing the hemorrhagic complications of hemodialysis: a controlled comparison of low-dose heparin and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 147–153 (A)
104. Janssen MJ, Huijgens PC, Bouman AA *et al.* Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1228–1233 (B)
105. Janssen MJ, van der Meulen J. The bleeding risk in chronic haemodialysis: preventive strategies in high-risk patients. *Neth J Med* 1996; 48: 198–207 (B)
106. Smith MC, Danviriyasup K, Crow JW *et al.* Prostacyclin substitution for heparin in long-term hemodialysis. *Am J Med* 1982; 73: 669–678 (B)
107. Caruana RJ, Smith MC, Clyne D, Crow JW, Zinn JM, Hall Diehl J. Controlled study of heparin versus epoprostenol sodium (prostacyclin) as the sole anticoagulant for chronic hemodialysis. *Blood Purif* 1991; 9: 296–304 (B)
108. Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A, Hall JC, Crow JW, Cato A. Epoprostenol (PGI₂, prostacyclin) during high-risk hemodialysis: preventing further bleeding complications. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 818–825 (B)
109. Blaufox MD, Hampers CL, Merrill JP. Rebound anticoagulation occurring after regional heparinization for hemodialysis. *ASAIO Trans* 1966; 12: 207–209 (B)
110. Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin. *Kidney Int* 1979; 16: 513–518 (A)
111. Chong B, Castaldi P. Platelet proaggregating effect of heparin: possible mechanism for non-immune heparin-associated thrombocytopenia. *Aust N Z J Med* 1986; 16: 715–716 (B)
112. Greinacher A. Antigen generation in heparin-associated thrombocytopenia: the nonimmunologic type and the immunologic type are closely linked in their pathogenesis. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21: 106–116 (B)
113. Warkentin TE, Chong BH, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: towards consensus. *Thromb Haemost* 1998; 79: 1–7 (B)
114. Amiral J, Bridey F, Dreyfus M *et al.* Platelet factor 4 complexed to heparin is the target for antibodies generated in heparin-induced thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1992; 68: 95–96 (B)
115. Visentin GP, Ford SE, Scott JP, Aster RH. Antibodies from patients with heparin-induced thrombocytopenia/thrombosis are specific for platelet factor 4 complexed with heparin or bound to endothelial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 81–88 (B)
116. Sitter T, Spannagl M, Banas B, Schiffl H. Prevalence of heparin-induced PF4-heparin antibodies in hemodialysis patients. *Nephron* 1998; 79: 245–246 (B)
117. Leehey DJ, Kanak RJ, Messmore HL *et al.* Heparin-associated thrombocytopenia in maintenance hemodialysis patients. *Int J Artif Organs* 1987; 10: 390–392 (B)
118. Hall AV, Clark WF, Parbtani A. Heparin-induced thrombocytopenia in renal failure. *Clin Nephrol* 1992; 38: 86–89 (B)
119. Finazzi G, Remuzzi G. Heparin-induced thrombocytopenia—background and implications for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2120–2122 (B)
120. Yamamoto S, Koide M, Matsuo M *et al.* Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 82–85 (B)
121. Kelton JG. The serological investigation of patients with autoimmune thrombocytopenia. *Thromb Haemost* 1995; 74: 228–233 (B)
122. Kelton JG, Warkentin TE. Diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. Still a journey, not yet a destination. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 611–613 (B)
123. Henny CP, ten Cate H, Surachno S *et al.* The effectiveness of a low molecular weight heparinoid in chronic intermittent haemodialysis. *Thromb Haemost* 1985; 54: 460–462 (A)
124. Ireland H, Lane DA, Flynn A, Anastassiades E, Curtis JR. The anticoagulant effect of heparinoid Org 10172 during haemodialysis: an objective assessment. *Thromb Haemost* 1986; 55: 271–275 (B)
125. Von Bonsdorff M, Stiekema J, Harjanne A, Alapiessa U. A new low molecular weight heparinoid Org 10172 as anticoagulant in hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 103–108 (A)
126. Striker GE. Therapeutic uses of heparinoids in renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 540–543 (B)
127. Vanholder RC, Camez AA, Veys NM *et al.* Recombinant hirudin: a specific thrombin inhibiting anticoagulant for hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45: 1754–1759 (A)
128. van Wijk V, Badenhorst PN, Luus HG, Kotze HF. A comparison between the use of recombinant hirudin and heparin during hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 1338–1343 (B)
129. Nowak G, Bucha E, Brauns I, Czerwinski R. Anticoagulation with r-hirudin in regular haemodialysis with heparin-induced thrombocytopenia (HIT II). The first long-term application of r-hirudin in a haemodialysis patient. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 354–358 (B)
130. Matsuo T, Kario K, Kodama K, Okamoto S. Clinical application of the synthetic thrombin inhibitor, argatroban (MD-805). *Semin Thromb Hemost* 1992; 18: 155–160 (B)
131. Laster J, Elfrink R, Silver D. Reexposure to heparin of patients with heparin-associated antibodies. *J Vasc Surg* 1989; 9: 677–681 (B)
132. Greinacher A, Philippen KH, Kemkes-Matthes B *et al.* Heparin-associated thrombocytopenia type II in a patient with end-stage renal disease: successful anticoagulation with the low-molecular-weight heparinoid Org 10172 during haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1176–1177 (B)
133. Rowlings PA, Mansberg R, Rozenberg MC, Evans S, Murray B. The use of a low molecular weight heparinoid (Org 10172) for extracorporeal procedures in patients with heparin dependent thrombocytopenia and thrombosis. *Aust N Z J Med* 1991; 21: 52–54 (B)
134. Abuelo JG, Chang BS. Is prostacyclin better than nothing for anticoagulation in haemodialysis? *Lancet* 1981; 2: 470–471 (B)
135. Vanholder R, Camez A, Veys N, Van Loo A, Dhondt AM, Ringoir S. Pharmacokinetics of recombinant hirudin in hemodialyzed end-stage renal failure patients. *Thromb Haemost* 1997; 77: 650–655 (B)
136. Bick RL, Frenkel EP. Clinical aspects of heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis and other side effects of heparin therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 1999; 5 [Suppl 1]: S7–S15 (B)
137. Rosenzweig P, Gary NE, Gocke DJ *et al.* Heparin allergy accompanying acute renal failure. *Artif Organs* 1979; 3: 78–79 (B)
138. Katoh S, Terashima S, Nakahara Y *et al.* Hypersensitivity to heparin, a case report. *Nippon Jinzo Gakkai Shi Jap J Nephrol* 1993; 35: 411–414 (B)
139. Leblanc M, Roy LF, Legault L *et al.* Severe skin necrosis associated with heparin in hemodialysis. *Nephron* 1994; 68: 133–137 (B)
140. Carrozza P, Gabutti L, Gilliet F, Marone C. Heparin-induced systemic inflammatory response syndrome with progressive skin necrosis in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2424–2427 (B)

РАЗДЕЛ VI. Инфекция, ассоциированная с гемодиализом

Введение

Несмотря на значительные достижения в лечении пациентов на программном ГД (ПГД) за последние три десятилетия, частота инфекционных осложнений остается высокой, что определяет существенные показатели заболеваемости и смертности. По данным регистра US Renal Data System за 1999 год инфекционные осложнения были второй по частоте причиной смерти после сердечно-сосудистых заболеваний, а септицемия составила 71,6% из них [1]. Смертность от сепсиса у диализных пациентов в 50 раз выше, чем в общей популяции [2].

Инфекции также являются одной из основных причин госпитализации, с ними связано 29% общей продолжительности пребывания в стационаре [3, 4].

Бактериальные инфекции

1. Бактериемические инфекции

Септицемия – наиболее серьезное, опасное для жизни инфекционное осложнение у пациентов на ПГД [1, 2]. Частота бактериемии варьирует от 0,7 до 1,4 эпизода на 100 пациенто-месяцев [5–12]. Чаще всего она связана с инфицированием сосудистого доступа [5–15]. Бактериемия может возникать при нарушении целостности мембраны, высокой бактериальной контаминации диализата или загрязнении контура крови при репроцессинге диализаторов [16–22].

Бактериемия может быть вторичной по отношению к локальной инфекции (легких, желудочно-кишечного тракта, мочеполовой системы) [7–9, 11].

2. Небактериемические инфекции

Имеются лишь единичные публикации относительно небактериемической бактериальной инфекции у больных на ПГД. Три наиболее частых локализации – нижние отделы дыхательных путей (21–45,5%), мочевыводящие пути (23,9–41,1%), сосудистый доступ (22–47,3%) [5–9, 23].

3. Микроорганизмы

Большинство возбудителей – грамположительные бактерии, среди которых преобладают стафилококки. *Staphylococcus aureus* является основной причиной бактериемии у диализных пациентов и вызывает инфекции сосудистого доступа в 90% случаев [7, 8, 10–15, 23]. Распространение с током крови инфекции, вызванной *S. aureus*, у диализных пациентов может быть причиной серьезной метастатической инфекции различной локализации, в том числе в клапанах сердца, костях, суставах [12, 24]. Вследствие доступности эффективных антибактериальных средств летальность от бактериемии *S. aureus* снизилась, однако увеличилось количе-

ство полирезистентных штаммов [25] и резистентных к ванкомицину энтерококков [26], что затрудняет лечение больных.

Escherichia coli и грамотрицательные бактерии – вторая по частоте причина инфекционных осложнений после *S. aureus* [9, 10, 23, 27].

Условно-патогенные организмы, особенно *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia*, могут обнаруживаться у пациентов на ПГД, но не являются частой причиной инфекции в данной популяции [27].

Пациенты на гемодиализе отличаются повышенным риском развития туберкулеза (ТБ). Сообщения о его частоте противоречивы, частота ТБ варьирует у пациентов на ПГД от 1,6 до 25% [28–34], максимальные показатели отмечаются в странах, где ТБ эндемичен в общей популяции. Популяционные исследования, проведенные в Канаде, показали, что в сравнении с сопоставимой по возрасту группой в общей популяции относительный риск ТБ у диализных пациентов составляет 25,3 [35].

Вирусные инфекции

Пациенты на ПГД отличаются повышенным риском развития гепатитов, передающихся парентерально и являющихся внутрибольничной инфекцией. К ним относятся вирус гепатита В (HBV), вирус гепатита С (HCV), вирус гепатита D (HDV или дельта) и вирус гепатита G (HGV или GB вирус C). HBV и HCV – наиболее проблемные вирусные инфекции у пациентов на ПГД.

Поскольку пути передачи ВИЧ и HBV схожи, возникает опасение, что в диализных отделениях может происходить передача ВИЧ [36].

1. HBV

В конце 60-х HBV был распознан в качестве основного возбудителя гепатита у диализных больных. В 70-х HBsAg обнаруживался у 16,8% пациентов и у 2,4% медицинского персонала в США [37]; в Европе частота HBV-инфекции у пациентов на ПГД составила 5–10% [38].

В 1977 г. Center for Disease Control and Prevention (CDC) впервые опубликовал рекомендации по предупреждению HBV-инфекции [39], и к 1980 г. частота ее снизилась до 1% у пациентов и 0,8% у персонала. В 1982 г. в США было рекомендовано вакцинирование от гепатита В всех пациентов на ПГД и персонала отделений гемодиализа. В результате в 1995 г. частота HBV-инфекции снизилась до 0,05% у пациентов и персонала [40].

Столь хорошие результаты не означают, что проблема гепатита В решена полностью. Средняя частота обнаружения HBsAg в европейских диализных центрах в 1990 г. составляла 6,1% с существенными региональными отличиями – от 0,3% в Швеции и Финляндии до 25,9% в Польше [41].

2. HCV

После снижения частоты HBV основной формой гепатитов у диализных больных стали гепатиты ни-А-ни-В (NANBH). В 1989 г. был идентифицирован вирус HCV – основная причина передающихся парентерально NANBH. В 1993 г. по наблюдениям EDTA частота HCV составляла до 18% у ПГД-пациентов с существенными колебаниями в разных странах – от 1% в Финляндии до 44% в Египте [42].

Несмотря на то, что частота HCV-инфекции постоянно снижается, она по-прежнему остается серьезной проблемой для диализных центров.

3. ВИЧ

В США не сообщается о передаче ВИЧ от пациента к пациенту в диализных центрах [40]. В развивающихся странах имеются сообщения о передаче ВИЧ-инфекции в отделениях ГД при нарушении мер инфекционного контроля. Часть пациентов одного диализного центра [43] оказалась ВИЧ-позитивной, что подтвердило возможность внутрибольничного распространения инфекции.

Риск инфицирования персонала при повреждении кожи составляет около 0,32% (по данным 25 проспективных исследований) [44].

Системные грибковые инфекции

Системные грибковые инфекции у ПГД-пациентов редки. *Candida sp.* являются возбудителями внутрибольничной инфекции у госпитальных больных на ПГД [45]; *Candida* и *Cryptococcus neoformans* могут вызывать инфицирование артериовенозных фистул и сосудистых протезов [46, 47]. Мукоромикозы часто выявлялись у диализных пациентов в 80-х годах [48]. Была выявлена связь между терапией дефероксамином (ДФО) и мукоромикозом, поэтому рекомендовалось ограничить применение ДФО случаями выраженной алюминиевой интоксикации и применять возможно меньшие дозы препарата [48].

VI.1. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ: КОРРЕКЦИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ЗАЩИТНЫХ СИЛ ОРГАНИЗМА

Дисфункция защитных сил организма – одно из основных расстройств при терминальной почечной недостаточности [49]. Причины такой дисфункции можно разделить на две большие группы: вызванные состоянием уремии как таковой и связанные с лечебными манипуляциями.

Рекомендация VI.1

А. Для снижения восприимчивости к инфекции должна обеспечиваться оптимальная адекватность ПГД, недостаточность питания должна предупреждаться или лечиться, необходимо достигать оптимальной концентрации гемоглобина, избегая перегрузки железом, необходимо использовать диализные мембраны с наимень-

шей способностью активировать комплемент и лейкоциты.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VI.1

Хроническая уремия оказывает неблагоприятное воздействие на функции полиморфно-ядерных нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов. Многочисленные наблюдения позволяют утверждать, что накопление уремических токсинов приводит к нарушению функции полиморфно-ядерных нейтрофилов [49–53]. Как следствие этого нарушается фагоцитоз [54–57]. У пациентов с уремией также развивается дисфункция макрофагов [58], отмечается дефект клеточного иммунитета [59, 60] и продукции антител [61]. Это может приводить к ареактивности при кожных пробах и аномальному ответу на HBV и ТБ.

Оптимизация выведения веществ, оказывающих отрицательное воздействие на иммунитет, может снизить риск развития инфекции. Хотя задержка уремических токсинов может вносить вклад в повышение риска инфекций, в клинических условиях трудно разграничить отрицательное воздействие уремии и других факторов, оказывающих влияние на иммунитет. Между дозой диализа и смертностью существует обратная корреляция. При анализе причин смерти выяснилось, что увеличение Kt/V на 0,1 снижает относительный риск смерти от инфекций на 9% [62].

Тем не менее проспективное многоцентровое исследование, проведенное для идентификации факторов риска развития бактериемии у ПГД-пациентов, выявило, что уровень снижения мочевины и Kt/V не отличается у инфицированных и неинфицированных пациентов [8]. Однако этот факт мог быть связан с тем, что у большинства пациентов в исследуемой популяции показатель Kt/V был относительно высоким. Кроме того, время, прошедшее после выявления почечной недостаточности до начала диализного лечения [63], и время, прошедшее от начала диализа до развития бактериемии [11], не оказывают влияния на частоту бактериемии.

В настоящее время в соответствии с рекомендациями NKF DOQI преддиализный уровень альбумина должен быть выше 40 г/л при определении с бромкрезол-зеленым [64]. Другие методы диагностики БЭН (такие, как определение жировой массы тела, тощей массы тела, площади мышц плеча) также выявили ее связь с частотой инфекционных заболеваний [65]. Отрицательное воздействие недостаточности питания на иммунитет, показанное у пациентов без уремии, никогда не демонстрировалось у пациентов на ПГД [66, 67]. При исследовании большой популяции пациентов на ПГД концентрация альбумина сыворотки крови ниже 37 г/л была выявлена у 25% больных [68]. Низкая концентрация альбумина была связана с повышенным риском заболеваемости и смертности [69–72]. При многофакторном анализе была установлена независимая связь низкого уровня альбумина и инфекционных осложнений (в особенности с септициемией) [14]. В проспективном исследовании с участием 975 ПГД-пациентов более низкий уровень альбумина отмечался у пациентов, у которых впоследствии выявились эпизо-

ды бактериемии, тем не менее при многофакторном анализе гипоальбуминемия не являлась фактором риска бактериемии [8]. Интерпретация этих лабораторных показателей в качестве факторов риска развития инфекций неоднозначна, поскольку в ретроспективных исследованиях не проводилось разграничения между собственно риском инфекции и показателями воспаления, хронических патологий или гипергидратацией.

В соответствии с рекомендациями NKF DOQI целевой уровень гемоглобина у диализных пациентов составляет 11–12 г/дл [73], а по Европейским рекомендациям – выше 11 г/дл [74]. У пациентов на ПГД ответ гранулоцитов на стимуляцию коррелирует с уровнем гематокрита [49]. Ответ гранулоцитов улучшается при лечении rHuEPO [75, 76]. Благоприятное воздействие rHuEPO показано также для других звеньев иммунитета, таких, как состав лимфоцитарных субпопуляций, продукция цитокинов в ответ на вакцинацию, продукция иммуноглобулина [77, 78]. Летальность среди пациентов с гематокритом ниже 29% более высокая по сравнению с пациентами с гематокритом выше 30%, в том числе за счет смертности от инфекционных заболеваний [79]. В проспективном исследовании выявлена четкая связь анемии и бактериемии [8].

В многочисленных исследованиях *in vitro* показана важная роль железа в регуляции экспрессии поверхностных маркеров Т-лимфоцитов, экспансии различных подвидов Т-клеток и различных клеточных функций [80].

До внедрения rHuEPO избыточное поступление железа в результате большого числа гемотрансфузий, оцениваемое по сывороточному ферритину, определялось как значимый фактор риска бактериальной инфекции у ПГД-пациентов [23, 81–83]. У пациентов с выраженной перегрузкой железом описаны септицемия *Yersinia enterocolica* и *Yersinia pseudotuberculosis* [84–86].

Показано, что расход железа при терапии rHuEPO или его выведение при приеме ДФО приводят к улучшению фагоцитоза [75], однако лечение ДФО способствует развитию мукоромикоза у ПГД-пациентов [48, 87, 88]. В недавно завершеном проспективном исследовании, в котором более половины пациентов получали EPO, перегрузка железом не являлась фактором риска развития бактериемии [8], но при этом число пациентов с выраженной перегрузкой железом было крайне незначительным.

Тем не менее имеется несоответствие данных, полученных *in vitro* и свидетельствующих, что железо угнетает фагоцитоз [89, 90], и воздействия перегрузки железом *in vivo*. Известно, что идиопатический гемохроматоз не связан с повышением частоты инфекционных осложнений, а у пациентов с талассемией, получающих многочисленные гемотрансфузии с последующим развитием гемосидероза, частота инфекций возрастает только после спленэктомии [91].

В настоящее время риск перегрузки железом связан уже не с повторными гемотрансфузиями, а с избыточным потреблением препаратов железа. Немногочисленные доступные данные позволяют оценить верхний предел безопасного уровня сывороточного ферритина только у пациентов, получающих препараты железа внутривенно. Европейские рекомендации [92] предпо-

лагают, что концентрация ферритина должна поддерживаться на уровне ниже 800 нг/мл.

Диализные мембраны, активирующие систему комплемента и лейкоциты, такие, как купрофан, не только стимулируют базовый лейкоцитарный ответ, но также снижают ответ на стимуляцию, в частности иммунный ответ на инфекцию. Предполагается, что инфекционная заболеваемость и смертность выше у пациентов, лечатся с использованием мембран, активирующих комплемент и лейкоциты [53, 93–96]. Противоречивые результаты получены как в ретроспективном [97], так и проспективном [8] исследованиях, поэтому по-прежнему необходимо проведение большого проспективного исследования, в котором было бы изучено влияние биосовместимости на восприимчивость к инфекции (детальное рассмотрение – см. Рекомендацию III).

VI.2. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ: ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОСЕВОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Рекомендация VI.2

А. Для снижения частоты инфекции *S. aureus* у пациентов на ПГД:

- **Всем пациентам высокого риска, а именно: пациентам с инфекциями *S. aureus* в анамнезе и тем, кто лечится с использованием венозного катетера, должен проводиться скрининг назальных посевов.
(Уровень доказанности: B)**
- **У пациентов с выявленным назальным носительством *S. aureus* должны рассматриваться меры по его устранению.
(Уровень доказанности: B)**

Комментарий к рекомендации VI.2

Инфекция, вызванная *S. aureus*, – частое и опасное для жизни осложнение у пациентов на ПГД. *S. aureus* вызывает инфицирование сосудистого доступа, бактериемии, эндокардит. Исследование штаммов, выделенных у ПГД-пациентов (при помощи типирования бактериофагом и методом отмены эндонуклеазного разрушения плазмидного ДНК) подтверждает эндогенное происхождение *S. aureus*, вызывающего инфекционные осложнения у пациентов на ПГД [98]. Носовая полость является одним из основных резервуаров *S. aureus* [99, 100].

Частота носительства *S. aureus* у ПГД-пациентов высока и варьирует в пределах 46–62% [101–103].

Наличие в анамнезе бактериемии *S. aureus* является предрасполагающим фактором ее повторного развития [8], поскольку источником *S. aureus* для развития бактериемии может служить носовая полость. Назальное носительство *S. aureus* приводит к повышению риска бактериемии по данным большинства [63, 98, 99, 103, 104], но не всех [8] исследований.

В связи со способностью *S. aureus* адаптироваться к воздействию антимикробных агентов использование системной антимикробной терапии при носительстве не представляется оптимальной стратегией. Оптималь-

ным средством является мупироцин¹ – антистафилококковый агент, который ингибирует синтез РНК и белка. Интраназальное применение мупироцина у носителей позволяет добиться отрицательных посевов [105, 106]. Интраназальное применение мупироцина на постоянной основе существенно снижает риск развития бактериемии *S. aureus* у пациентов на ПГД [101, 107–109] и приводит к уменьшению общих затрат на лечение [109, 110], однако использование мупироцина повышает вероятность развития резистентности флоры [111]. Поскольку у пациентов на ПГД наблюдается высокая частота рецидивов после кратковременного лечения мупироцином, было проведено исследование эффективности длительного (2 года) его применения однократно в неделю [101]. Было достигнуто устранение назального носительства в 93,6% случаев и выделен лишь один устойчивый штамм *S. aureus*.

При локальном использовании в месте установки катетера во внутренней яремной вене у пациентов при кардиоторакальных вмешательствах мупироцин позволяет снизить число положительных посевов коагулазоотрицательных стафилококков [112]. В проспективном рандомизированном исследовании пациентов, у которых в качестве сосудистого доступа использовались нетуннельные венозные катетеры в течение 4–142 дней, применяемый в месте установки катетера мупироцин снижал риск инфицирования кожи *S. aureus* и положительного посева из катетера, инфекции места выхода и бактериемии *S. aureus* [113].

Систематическое интраназальное применение мупироцина у всех выявленных носителей *S. aureus* также важно, как и его использование в подгруппе носителей *S. aureus* с крайне высоким риском бактериемии, к которым относятся пациенты с эпизодами инфицирования *S. aureus* в анамнезе и больные с установленным центральным венозным катетером [8].

VI.3. ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, СВЯЗАННЫХ С СОСУДИСТЫМ ДОСТУПОМ

Рекомендация VI.3.1

А. Для предупреждения инфекции в качестве сосудистого доступа по возможности должна использоваться нативная фистула.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VI.3.1

У пациентов на ПГД сосудистый доступ является наиболее частой локализацией инфицирования [9, 10, 23].

Риск инфицирования сосудистого доступа четко связан с типом доступа. Так, если общий уровень инфекционных осложнений равен 4,6 на 1000 сеансов диализа, то он составил 2,5/1000 для постоянных фистул и сосудистых протезов, 13,6/1000 для постоянных катетеров и 18,4/1000 для временных катетеров [114]. Пациенты с сосудистыми протезами из PTFE отличались риском бактериемии, на 29–33% превышающим таковой у пациентов с нативной фистулой [8, 14].

В многочисленных исследованиях установлено, что бактериальная инфекция чаще развивается при использовании наружных катетеров [11, 12, 14, 23, 63, 115–117]. Столь высокий риск инфицирования связан с наличием инородного материала и аффинностью бактерий к синтетической поверхности [118]. При проникновении в систему бактерий они легко закрепляются на полимере и фибрине, покрывающем полимерную поверхность.

Рекомендация VI.3.2

А. Для постоянных артериовенозных фистул или сосудистых протезов:

- Пациенты должны придерживаться правил личной гигиены.
(Уровень доказанности: В)
- Перед пункцией нативной фистулы необходимо использовать специальную (очищающую) технику обработки кожи.
(Уровень доказанности: С)
- Оптимально использование асептической техники, которая строго рекомендована при канюляции сосудистых протезов.
(Уровень доказанности: С)
- Пункция фистулы должна осуществляться специально обученным персоналом для исключения неудачных пункций.
(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.3.2

Все системы сосудистого доступа могут инфицироваться вследствие нарушения защитного барьера и частых манипуляций. У пациентов на ПГД несоблюдение гигиены является фактором риска инфицирования сосудистого доступа [82].

Пункция сосудистого доступа подвергает пациентов риску бактериальной контаминации.

Оптимальной является асептическая техника обработки кожи. Она состоит из следующих этапов. Пациент моет руку, на которой имеется сосудистый доступ, непосредственно перед сеансом диализа, места пункции определяются и пальпируются до обработки кожи, диализный персонал моет руки и надевает стерильные перчатки. Все материалы, используемые при пункции сосудистого доступа, за исключением контейнеров с жидкостью, помещаются в стерильной зоне возле пациента. Для обработки кожи над доступом применяются растворы пировидон-иодина или хлоргексидина, после чего она в течение 2–3 минут должна высохнуть. Выше и ниже места пункции помещаются стерильные салфетки. После этого вводятся фистульные иглы, места пункций накрываются стерильным материалом.

По результатам ретроспективного исследования данная техника позволяет контролировать инфицирование *S. aureus* [82], однако в проспективном рандомизированном исследовании не было выявлено различий в сравнении с обычной техникой обработки кожи [82]. От асептической обычная техника обработки отлича-

¹ В России он представлен также под названием Бактробан. – Примеч. ред.

ется тем, что в ней не применяются стерильные салфетки выше и ниже мест пункции и используются нестерильные перчатки.

Рекомендация VI.3.3

А. Установка (постоянного) центрального венозного катетера должна рассматриваться в качестве хирургической процедуры и производиться обученным опытным персоналом в специальной зоне в асептических условиях.

(Уровень доказанности: C)

В. Только специально обученный персонал должен производить обработку катетера и другие манипуляции с ним.

(Уровень доказанности: B)

С. Соединение, разъединение и канюляция катетера должны производиться в асептических условиях обученным диализным персоналом. Пациент при этом должен применять хирургическую маску.

(Уровень доказанности: A)

Д. Диализные катетеры должны использоваться только для диализа или связанных с ним процедур.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации VI.3.3

Трудности при пункции увеличивают вероятность инфицирования [119], а уровень инфицирования катетеров повышается, когда манипуляции с катетером осуществляются недостаточно обученным персоналом [120]. *S. aureus* – основная причина инфицирования места выхода катетера и бактериемии у ПГД-пациентов. Бактериемия и туннельная инфекция – основные причины утраты катетеров [121]. Назальное носительство *S. aureus* – частое явление у ПГД-пациентов, поэтому необходимо применять хирургические маски у пациентов, а не только для сестер при манипуляциях с катетером [12, 103, 104, 122].

При установке центральных венозных катетеров необходимо соблюдение всех мер, предупреждающих инфицирование (стерильные перчатки, длинные стерильные халаты, маски, шапочки, большие стерильные простыни). Это позволяет снизить число бактериальных осложнений по сравнению с использованием только стандартных мер (стерильные перчатки и малые защитные пленки): 0,08/1000 в сравнении с 0,5/1000 дней нахождения катетера в вене ($p < 0,02$) [123].

Чрезмерные манипуляции с катетерами повышают риск их инфицирования [124].

VI.4. ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИЙ СОСУДИСТОГО ДОСТУПА

Рекомендация VI.4.1

А. Местная инфекция нативной артериовенозной фистулы без лихорадки и бактериемии

должна лечиться соответствующими антибиотиками как минимум 2 недели.

(Уровень доказанности: C)

В. Инфекция нативной артериовенозной фистулы с лихорадкой и/или бактериемией должна лечиться с применением соответствующих антибиотиков внутривенно в течение, по меньшей мере, 4 недель (дольше, если имеется метастатическая инфекция), места пункций должны быть изменены.

(Уровень доказанности: C)

С. При наличии инфицированных тромбов и/или септических эмболов необходимо иссечение фистулы.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации VI.4.1

Инфекции нативных артериовенозных фистул обычно хорошо поддаются внутривенной антибактериальной терапии без хирургического вмешательства [125]. Других исследований на эту тему мы не обнаружили.

Рекомендация VI.4.2

А. Инфекция сосудистого протеза должна лечиться с применением соответствующих антибиотиков внутривенно, по меньшей мере, 2–4 недели в зависимости от наличия бактериемии, обычно требуется хирургическое вмешательство.

(Уровень доказанности: B)

Комментарий к рекомендации VI.4.2

Имеется несколько исследований по изучению частоты инфицирования РТФЕ-протезов – сосудистых доступов в разных популяциях пациентов. По результатам всех исследований частота инфицирования была существенно выше в сравнении с нативными артериовенозными фистулами [126]. Инфицированные РТФЕ-протезы часто требуют хирургического вмешательства в дополнение к антибиотикотерапии. Выраженность инфекции варьирует от локального целлюлита до формирования абсцесса и бактериемии.

Успешной бывает техника, направленная на сохранение протеза [125–129]. Одним из способов лечения локального абсцесса является его вскрытие и дренирование. Другая возможность – вскрытие и дренирование после изолирования инфицированного сегмента посредством лигирования протеза [130]. Впоследствии изолированный сегмент может быть иссечен и заменен новым фрагментом РТФЕ, что восстанавливает проходимость протеза, но должен быть сформирован новый подкожный туннель. Если в инфицирование вовлечен анастомоз, подкожный туннель на всем протяжении или имеются множественные абсцессы, показано полное удаление протеза [130, 131].

Рекомендация VI.4.3

А. При инфицировании нетуннельного временного катетера он должен быть удален с пос-

ледующим микробиологическим исследованием.

(Уровень доказанности: C)

В. Инфекция места выхода туннельного постоянного катетера должна лечиться подходящими антибиотиками в течение 2 недель (4 недели при наличии бактериемии).

(Уровень доказанности: C)

С. Катетер должен быть удален при наличии туннельной инфекции или если у пациента симптомы инфекции имеются более 36 часов.

(Уровень доказанности: C)

Д. Если катетер не удален, несмотря на бактериемию, должен применяться антибиотиковый блок (по типу гепариновой пробки) после каждого сеанса диализа в течение 2 недель в сочетании с парентеральным лечением.

(Уровень доказанности: B)

Комментарии к рекомендации VI.4.3

Важно различать инфицирование кожи в месте выхода катетера, туннельную инфекцию и бактериемию [132]. Инфекция места выхода катетера распознается при наличии эритемы вокруг места выхода. Если имеется эритема, необходимо производить посев мазка с кожи и посев крови, а пациенту назначать антибиотики (эмпирически). При отрицательном посеве крови и положительном посеве с места выхода пациент должен как минимум 2 недели получать соответствующие антибиотики. При наличии туннельной инфекции катетер должен быть удален. Пациенты с бактериемией, связанной с катетером, нуждаются в интенсивном парентеральном лечении антибиотиками при первом подозрении на бактериемию. Обусловленная катетерной инфекцией бактериемия – основная причина утраты катетеров, она сочетается с высокими показателями смертности и заболеваемости, в том числе вследствие метастазирования инфекции [133, 134].

Несмотря на ранние сообщения о возможности сохранения катетеров при использовании внутривенной антибиотикотерапии в сочетании с антибиотиковым «запирающим» обоим просветов катетера после диализа в течение 2 недель [135], в большом исследовании у пациентов с бактериемией системное применение антибиотиков позволяло сохранять менее 25% катетеров, а в 22% случаев отмечались осложнения в виде остеомиелита, эндокардита, септического артрита или смертельный исход [121].

Рекомендация VI.4.4

А. Всем пациентам с инфекцией, связанной с сосудистым доступом, должны проводиться 2 отдельных посева из периферической вены до начала антибактериальной терапии.

(Уровень доказанности: A)

В. Метициллин и его производные должны рассматриваться в качестве препаратов перво-

го ряда для того, чтобы избежать резистентности. Ванкомицин обычно рекомендуется при госпитальной инфекции и в странах, где часто встречаются метициллин-резистентные стафилококки (MRSA), а также у носителей MRSA. Дополнительное воздействие на грамотрицательные бактерии, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*, при помощи цефалоспоринов третьего и четвертого поколений должно использоваться у тяжелобольных или пациентов со скомпрометированным иммунитетом.

(Уровень доказанности: B)

Комментарии к рекомендации VI.4.4

Стафилококки – самая частая причина инфекции, связанной с сосудистым доступом. Хотя не имеется данных, подтверждающих целесообразность использования при эмпирической терапии этих инфекций какого-либо определенного антибиотика, в больницах и странах с высокой частотой MRSA обычно рекомендуется ванкомицин [132]. От 25 до 30% эпизодов бактериемии, связанной с сосудистым доступом, вызваны грамотрицательными бактериями [7, 11, 13]. Поэтому у пациентов с тяжелым сепсисом может дополнительно потребоваться эмпирическое назначение препаратов, эффективных в отношении таких бактерий [132]. Первичная антимикробная терапия должна проводиться внутривенно. Как только выделен возбудитель и выяснена его чувствительность к антибиотикам, терапия должна быть скорректирована.

VI.5. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ПАЦИЕНТОВ НА ПГД

Рекомендация VI.5.1

А. Пациентам высокого риска (получающим иммуносупрессивную терапию и отличающимся недостаточностью питания) должны проводиться кожные туберкулиновые пробы (с очищенными белковыми дериватами туберкулина – ОБДТ).

(Уровень доказанности: C)

В. ТБ нельзя исключить даже при отрицательной пробе с ОБДТ.

(Уровень доказанности: B)

С. Все диализные пациенты с необъяснимой лихорадкой, потерей веса, анорексией, гепатомегалией, легочными инфильтратами, плевральным выпотом, асцитом, лимфаденопатией должны тщательно обследоваться на предмет наличия активного очага ТБ.

(Уровень доказанности: B)

Д. Пациентам с положительными ОБДТ рекомендуется профилактика ТБ.

(Уровень доказанности: B)

Е. У пациентов с отрицательными ОБДТ превентивная терапия должна рассматриваться в

случае контактов с пациентами, имеющими активные формы ТБ.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.5.1

Клинические проявления ТБ у диализных пациентов крайне разнообразны, причем все чаще встречаются внелегочные формы, что может создавать трудности при ранней диагностике [28–30, 33, 34, 136].

Среди диализных пациентов положительные ОБДТ отмечаются только у 40–60% пациентов с ТБ [137, 138]. Такая низкая чувствительность проб ОБДТ обычно обусловлена дефектом клеточного иммунитета при уремии [59, 139–141].

Профилактика ТБ у пациентов с положительными ОБДТ рекомендована Консультативным советом по борьбе с туберкулезом (Advisory Council for the elimination of TB) [142]. У пациентов без уремии обычно бывает эффективным 6-месячный курс изониазида (ИЗН) [143]. Также эффективна монотерапия рифампицином. Протокол, в котором рифампицин сочетается с пиразинамидом в течение 2-месячного курса, будет дополнен в ближайшее время изониазидом [144]. Данных относительно профилактики ТБ у диализных пациентов не имеется.

Рекомендация VI.5.2

А. Принципы лечения ТБ в общей популяции могут применяться у диализных больных, однако контролируемых исследований оптимальных режимов лечения у диализных больных не проводилось. Для большинства препаратов требуется изменение дозировки.

(Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации VI.5.2

Увеличение периода полувыведения ИЗН при терминальной почечной недостаточности – вопрос спорный. Некоторые авторы рекомендуют снижение дозы до 150–200 мг в день для взрослых, другие же назначают полную дозу [146], поскольку ИЗН элиминируется во время сеанса диализа (за 5 часов выводится 73% препарата [145]). Диализные пациенты отличаются повышенным риском развития токсичности ИЗН, поэтому рекомендуется добавлять 100 мг в день пиридоксина [147].

Метаболизм и экскреция рифампицина не зависят от функции почек, однако рекомендуется двукратное снижение дозы препарата у диализных пациентов [148]. Данные об элиминации рифампицина во время диализа недостаточны, но физические характеристики препарата позволяют предположить, что диализируется он плохо [149].

Этамбутол выводится исключительно почками [148], он также удаляется во время диализа. Гемодиализным пациентам рекомендуется 8–10 мг/кг, препарат должен назначаться после диализа [149]. Для предупреждения развития токсичности необходимо проводить частый мониторинг уровня препарата.

Большинство авторов, имеющих опыт по лечению ТБ у пациентов с уремией, не применяют пиразинамид. Те авторы, которые рассматривают возможность его

применения, советуют избегать назначения пиразинамида вследствие «аккумуляции и артралгии» [150], в то время как другие рекомендуют его введение в уменьшенной дозе (12–20 мг/кг/сут) [151]. Однако если учесть особенности фармакокинетики препарата, такая доза представляется недостаточной для достижения необходимой сывороточной концентрации (25 мг/л) [152]. Контролируемые клинические исследования показали, что лечение с трехразовым приемом препарата более эффективно в сравнении с одноразовым приемом всей дозы [153] и что такой подход снижает риск развития артралгии [154]. Поэтому больным на ПГД рекомендуется назначение 40–60 мг/кг препарата за 24 часа до начала каждой процедуры диализа [152].

VI.6. ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ГЕПАТИТОВ В И С И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ГЕМОДИАЛИЗНЫХ ПАЦИЕНТОВ

Рекомендация VI.6.1

А. Скрининг маркеров HBV должен проводиться всем пациентам, начинающим лечение ПГД, или при переводе из одного диализного центра в другой вне зависимости от того, вакцинирован пациент или нет.

(Уровень доказанности: А)

В. Скрининг должен повторяться каждые 3–6 месяцев в зависимости от распространенности HBV в диализном центре.

(Уровень доказанности: С)

Комментарий к рекомендации VI.6.1

Серологические тесты для выявления вирусных маркеров включают HBsAg, HBeAg, anti-HBe, anti-HBc, anti-HBs. Они необходимы для выявления HBV-инфекции и пациентов, подлежащих вакцинации.

Рекомендация VI.6.2

А. Скрининг антител к HCV должен проводиться всем пациентам, начинающим лечение диализом или при переводе из одного центра в другой.

(Уровень доказанности: А)

В. Скрининг должен повторяться каждые 6 месяцев при продолжении диализного лечения.

(Уровень доказанности: С)

С. HCV-скрининг должен включать применение наборов ИФА и подтверждающие тесты с использованием более чувствительных наборов (RIBA).

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VI.6.2

Тесты, рекомендуемые в первую очередь – второе и третье поколение наборов ИФА. Положительные тесты должны подтверждаться аналитическими тестами, такими, как RIBA (Recombinant ImmunoBlot Assay) [155].

Однако если АЛТ в сыворотке крови постоянно повышен у серонегативных по anti-HCV пациентов в отсутствии другой этиологии, необходимо рассмотреть применение ПЦР-теста на HCV РНК, которая используется как «золотой стандарт» идентификации HCV-инфекции [157], хотя при интерпретации результатов могут возникать трудности. РНК HCV выявляется только в 52–93% случаев у гемодиализных пациентов с anti-HCV [157]. Обсуждаются различные возможности объяснения присутствия антител к HCV в отсутствии РНК HCV. Виремия может быть интермиттирующей, и число копий HCV РНК может быть меньше предела определения. Антитела к HCV могут сохраняться даже после исчезновения вирусной РНК. С другой стороны, только 83% позитивных по РНК HCV диализных пациентов позитивны и в отношении антител к HCV, и 2,5–12% негативных по отношению к anti-HCV диализных пациентов позитивны в отношении HCV-РНК [157]. Между инфицированием и сероконверсией может проходить длительное время. После периода персистенции антител к HCV они могут исчезать, несмотря на персистенцию HCV РНК [158].

Рутинные серологические тесты для выявления HCV – полезный инструмент мониторинга частоты и распространенности инфекции в диализных центрах, передачи инфекции от пациента к пациенту и выявления оптимальных мер профилактики [159].

Рекомендация VI.6.3

А. Скрининг ВИЧ-инфекции должен проводиться всем пациентам, начинающим лечение ПГД, и при переводе из одного центра в другой. При длительном лечении в одном центре повторный скрининг не рекомендуется.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.6.3

Выявление носителей ВИЧ при терминальной почечной недостаточности должно проводиться по ряду причин: для принятия надлежащих мер по предупреждению распространения инфекции, для формирования противовоказаний к трансплантации, антивирусной терапии и профилактики сопутствующей инфекции.

Обычные меры предосторожности позволяют исключить перенос инфекции от пациента к пациенту, поэтому после начала диализного лечения скрининг ВИЧ необязателен [43, 160].

Рекомендация VI.6.4

А. Универсальные мероприятия, направленные на предупреждение передачи инфекций, связанных с кровью, должны четко включать в себя в каждом диализном центре. Они включают:

- **очистку и дезинфекцию инструментов, аппаратов и рабочих поверхностей после каждого сеанса;**
- **исключение совместного использования инструментов и перчаток у разных пациентов;**
- **частое мытье рук и применение одноразовых перчаток;**

- **использование защитных очков и масок.**
(Уровень доказанности: С)

В. HBsAg-позитивные пациенты должны проходить лечение в отдельном помещении с выделенными аппаратами.

(Уровень доказанности: С)

С. Помимо универсальных мероприятий, являющихся наиболее эффективной мерой в центрах с высокой частотой HCV-инфекции, рекомендуется лечение пациентов с антителами к HCV в отдельных помещениях отдельным персоналом.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.6.4

Вероятно, первоначально основным источником инфекции HBV и HCV были гемотрансфузии. Применение с 1970 г. крови, свободной от HBsAg, и внедренный позже систематический скрининг доноров привели к исчезновению или же существенному снижению частоты посттрансфузионных гепатитов.

До появления пассивной и активной иммунизации против HBV общие меры профилактики были единственной мерой ограничения распространения HBV в диализных центрах. Они остаются и по сей день единственной мерой контроля HCV и ВИЧ [161].

Некоторые авторы утверждают, что госпитальный перенос – основной путь передачи HCV в диализных центрах. Некоторым пациентам на ПГД с HCV никогда не производилось переливания крови. Частота HCV выше среди пациентов, лечащихся в центрах в сравнении с теми, кто проходит лечение на дому или лечится перитонеальным диализом [162, 163]. Доказательства госпитального распространения HCV получены и в вирусологических исследованиях [164, 165–170].

Рекомендации по профилактике распространения гепатита любого типа в диализных центрах разработаны еще в 1968 г. Public Health Laboratory Service [171]. «Рекомендуемые предосторожности при лечении гемодиализом пациентов с ВИЧ или гепатитом нИА-ниВ» были опубликованы в 1985 г. CDC [172] и переработаны в 1988 г. в качестве «Универсальных мер по профилактике переноса гематогенных патогенов в лечебных учреждениях» [173].

Четкое следование общим рекомендациям по дезинфекции позволяет эффективно ограничить перенос HBV, особенно в центрах, где число пациентов с HBsAg невелико [174]. Тем не менее рекомендуется использование отдельных помещений и ГД-аппаратов для лечения HBsAg-позитивных пациентов [171, 175].

Контаминация рабочих поверхностей и вторичный перенос инфекции от пациента к пациенту связаны с недостаточной асептикой, а строгое следование общим нормам асептики позволяет предупредить передачу HCV среди диализных пациентов [176]. Хотя универсальные меры должны соблюдаться на постоянной основе, диализным персоналом они соблюдаются не всегда [177].

Должны ли HCV-позитивные пациенты получать лечение в отдельных помещениях – вопрос нерешен-

ный. Некоторые авторы предполагают, что такая изоляция необходима для ограничения передачи инфекции между пациентами [178]. Однако против этой точки зрения имеются следующие аргументы. Во-первых, у значительной части пациентов с уреемией при ПЦР-реакции отмечается HCV-РНК-виремия при отрицательных серологических пробах, а виремия не идентифицируется, поскольку ПЦР проводится не постоянно. Во-вторых, строгое следование общим асептическим предписаниям и систематическая дезинфекция аппаратов после каждого сеанса позволяют полностью предупредить перенос HCV [176]. Однако в большом проспективном многоцентровом исследовании, исходная распространенность HCV в котором составила 32,1%, повышенный риск инфицирования HCV был связан с выявлением anti-HCV у 30 и более процентов больных и соотношением персонал/пациент меньшим, чем 28,2/100 пациентов [179]. Поэтому помимо общих мер, наиболее эффективных в профилактике переноса инфекций в центрах с высокой частотой HCV-инфекции, лечение HCV-позитивных пациентов в отдельном помещении отдельным персоналом рекомендуется [166].

Изоляция пациентов с AIDS и асимптоматичным течением ВИЧ, а также использование отдельных аппаратов не рекомендуется [173]. В диализных центрах, в которых придерживаются рекомендаций CDC, риск передачи ВИЧ-инфекции от пациента к пациенту очень невелик [160]. Случаи такой передачи регистрируются только в развивающихся странах, где не соблюдаются общие меры асептики и антисептики [43, 180].

Рекомендация VI.6.5

А. Пассивная иммунизация или пассивно-активная иммунизация к HBV должны применяться в качестве защитной меры после случайного контакта с инфицированным материалом как у персонала, так и у диализных пациентов, не отвечающих на вакцинацию.

(Уровень доказанности: B)

Комментарии к рекомендации VI.6.5

Исследования пассивной иммунизации при помощи анти-гепатит В человеческого иммуноглобулина (HBIG) показали высокую, хотя не абсолютную степень защиты после случайного контакта с инфицированным материалом [181–183]. Эффективность защиты комбинации HBIG и вакцины против гепатита В выше, чем при использовании только HBIG [184].

Рекомендация VI.6.6

А. Комбинация АЗТ, ламивудина и ингибитора протеаз может быть рекомендована диализному персоналу после контакта с материалом, инфицированным ВИЧ.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации VI.6.6

После случайного контакта с материалом, инфицированным ВИЧ, имеется определенный промежу-

ток времени, в течение которого антиретровирусная терапия эффективно предотвращает заболевание. Хотя его точная продолжительность неизвестна, предполагается, что шанс уничтожить вирус наиболее высок при начале лечения в течение 1 часа после контакта [44].

Риск инфицирования после профессионального заражения составляет лишь 0,32% [185], не имеется опубликованных данных о рандомизированных исследованиях эффективности АЗТ в качестве профилактики после контакта с инфицированным материалом у персонала. Тем не менее Public Health Service Guidelines США рекомендуют комбинацию АЗТ и ламивудина при парентеральном контакте с вирусом. Добавление ингибиторов протеаз рассматривается при экспозиции высокого риска (с большой вирусной нагрузкой) [186]. Поэтому экспозиция при уколе иглой должна лечиться по тройной схеме.

Рекомендация VI.6.7

А. Активная иммунизация против HBV должна проводиться у всего диализного персонала.
(Уровень доказанности: A)

В. Могут использоваться программы 0–1–6 или 0–1–2–12 месяцев.

(Уровень доказанности: B)

С. Мониторинг титра приобретенных антител желателен. Членам персонала, не достигшим защитного уровня антител (порог – 10 mIU/мл) должны вводиться дополнительные дозы.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации VI.6.7

Диализный персонал может быть инфицирован при случайном уколе иглой, контаминации поврежденной кожи, попадании крови в глаза, рот или при курении или приеме пищи в диализном помещении.

Хотя пул хронических носителей HBsAg среди диализных пациентов сокращается, что снижает риск контаминации, новые пациенты, особенно доставленные в неотложных состояниях, могут привносить HBV в диализные центры с риском заражения персонала.

В настоящее время доступны многочисленные рекомбинантные вакцины, все они иммуногенны у здоровых субъектов с уровнем сероконверсии, достигающим 95% реципиентов и более [187, 188]. Протокол вакцинации у здоровых взрослых отличается в разных странах. Используются 2 основные схемы: 0–1–6 или 0–1–2–12 месяцев [189]. Последняя схема индуцирует сопоставимый титр антител после первой инъекции, но титр после бустерной инъекции через 1 год более высокий, что может быть предпочтительно для длительной защиты [190].

Незначительное число работников здравоохранения по не вполне ясным причинам не отвечает на вакцинацию или отвечает недостаточно. Поэтому у персонала с высоким риском контаминации необходимо определение уровня антител после вакцинации для выяснения необходимости дополнительного курса в

случае неадекватного ответа на вакцинацию, а также для рассмотрения необходимости при отсутствии выработки антител перевода на работу, не связанную с риском заражения.

Члены персонала, имеющие изолированные anti-HBs и/или низкий титр anti-HBs-антител, должны получать одну дозу вакцины, а если повышение титра антител не наблюдается, им проводится полный курс вакцинации [191].

Рекомендация VI.6.8

А. Пациенты с прогрессирующей почечной недостаточностью должны вакцинироваться против гепатита В до начала диализного лечения.

(Уровень доказанности: В)

В. ПГД-пациенты, не иммунизированные против гепатита В, должны вакцинироваться.

(Уровень доказанности: А)

С. Тест на anti-HBs рекомендуется через 1–2 мес. после первичной серии и через 6–12 мес., в зависимости от распространенности HBV-инфекции в данном отделении. Дополнительные дозы вводятся пациентам, не достигшим защитного уровня титра антител (порог – 10 мIU/мл). Последующую рутинную проверку антител следует проводить каждые 6 месяцев. При уровне, ниже указанного, рекомендована подкрепляющая доза.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.6.8

Все HB-вакцины обладают существенным протективным действием против HBV-инфекции у пациентов на хроническом гемодиализе [192–196]. Однако выработка anti-HB-антител недостаточна при дефектном иммунном ответе, характерном для уремии [50, 59], и лишь приблизительно 50–60% диализных пациентов адекватно отвечают на вакцинацию с использованием как приготовленных из плазмы, так и ДНК-рекомбинантных вакцин [193–191, 196–198].

Важность ранней вакцинации при почечных заболеваниях обусловлена тем, что уже на начальных стадиях почечной недостаточности наблюдается нарушение ответа на вакцинацию [199, 200]. Таким образом, ранняя вакцинация должна давать лучшие результаты в сравнении с проводящейся на фоне почечной недостаточности.

Так, предложен усиленный протокол, позволяющий преодолеть недостаточный ответ на вакцинацию у диализных пациентов [201]. Три двойные дозы или 4 одинарные дозы индуцируют адекватный ответ у гораздо большего числа пациентов и позволяют добиться более высоких титров анти-HBs-антител.

Внутрикожное введение (ID) используется для повышения уровня сероконверсии у диализных пациентов [202–207]. Однако не имеется данных о длительной защите от инфекции, и внутрикожное введение в настоящее время не рекомендуется.

Из-за недостаточного ответа на вакцинацию, непродолжительности реакции и возможной потери антител необходимо регулярное исследование титра антител.

Рекомендация VI.6.9

А. У пациентов, находящихся в листе ожидания на трансплантацию с выявленным хроническим вирусным гепатитом В, подтвержденным при биопсии, для ингибирования репликации HBV показано назначение альфа-интерферона (ИФН) и/или ламивудина.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.6.9

ИФН – наиболее эффективный препарат, ингибирующий репликацию вируса [208]. Однако имеются лишь единичные публикации по лечению ИФН диализных пациентов с хроническим гепатитом В [209]. Такие пациенты плохо переносят ИФН, а фармакокинетические исследования показывают нарушение метаболизма ИФН с повышением его биодоступности у пациентов на ПГД [210, 211]. С другой стороны, иммунодефицит известен как фактор, оказывающий отрицательное воздействие на противовирусный эффект ИФН [209]. Доступные предварительные данные небольших неконтролируемых исследований показывают, что лечение ИФН безопасно и эффективно в отношении биохимической ремиссии [212].

Ламивудин – аналог нуклеозидов, способный ингибировать активность ДНК-полимеразы вируса [213]. Этот препарат эффективен, но обладает частыми и тяжелыми побочными эффектами со стороны нервной и мышечной систем. При назначении препарата шести диализным пациентам – кандидатам на трансплантацию почки и печени – была показана его эффективность в отношении угнетения репликации вируса HBV [214].

Могут ли как ИФН, так и ламивудин оказаться полезными для расширения показаний к трансплантации у гемодиализных пациентов с хроническим гепатитом HBV, требует уточнения.

Рекомендация VI.6.10

А. У диализных пациентов с подтвержденным биопсией гепатитом С, ожидающих трансплантацию, следует рассмотреть возможность лечения альфа-интерфероном.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.6.10

Альфа-ИФН используется у пациентов с хронической HCV-инфекцией с умеренным успехом [157]. Среди диализных пациентов первичный ответ на ИФН вселяет оптимизм [215–218]. Однако, как и в отношении больных в общей популяции, при аренальном состоянии после прекращения лечения часты рецидивы, а длительный эффект от лечения неизвестен. ИФН пло-

хо переносится гемодиализными пациентами при большой скорости введения [215, 216, 218].

Поскольку существует риск развития хронического поражения печени после трансплантации почки, имеется предположение о необходимости лечения диализных пациентов с хроническим гепатитом С, являющихся кандидатами на трансплантацию почки. Курс лечения ИФН должен быть прекращен после трансплантации. Хронический гепатит С не должен быть причиной отказа от трансплантации при наличии подходящего органа.

VI.7. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ НА ПГД (КРОМЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ НВУ)

Рекомендация VI.7.1

А. Применение пневмококковой полисахаридной вакцины может быть рекомендовано, особенно пожилым гемодиализным пациентам. Ревакцинация рекомендуется через 5 лет после введения первой дозы.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VI.7.1

Более чем у 75% диализных пациентов отмечается адекватный ответ на вакцинацию [219–222], но титр антител существенно уступает таковому у здоровых взрослых субъектов [219, 220, 223] и быстро снижается [219–221].

Консультативный комитет по практике иммунизации (Advisory Committee on Immunization Practice) рекомендует стандартную вакцинацию у всех диализных пациентов старше 2 лет и ревакцинацию через 3–5 лет после введения первой дозы пневмококковой вакцины [224].

Рекомендация VI.7.2

А. Вакцина против гриппа рекомендуется гемодиализным пациентам до начала эпидемии.

(Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации VI.7.2

Гемодиализные пациенты отличаются повышенным риском смерти, связанной с гриппом [225, 226]. Вакцинация против гриппа у гемодиализных пациентов в соответствии с имеющимися рекомендациями приводит к эффективному гуморальному иммунному ответу [227, 228], но титр после вакцинации обычно ниже, чем у иммунокомпетентных субъектов [227–229].

Рекомендация VI.7.3

А. Пациенты на диализе должны получать дифтерийный и столбнячный анатоксин в соответствии с рекомендациями для здоровых людей.

(Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации VI.7.3

Инактивированные вакцины и анатоксины безопасны и эффективны при использовании у диализных пациентов. Эти пациенты должны получать такие же дозы, как иммунокомпетентные субъекты [230, 231]. У взрослых стандартная противостолбнячная вакцинация вызывает удовлетворительный ответ, но наблюдается быстрое снижение титра антител, иногда приводящее к отсутствию защитного эффекта уже через 6 месяцев [232].

Список литературы

1. Excerpts from USRDS 1999 annual data report. Causes of death. *Am J Kidney Dis* 1999; 34 [Suppl 1]: S87–S94 (B)
2. Sarnak MJ, Jaber BL. Mortality caused by sepsis in patients with end-stage renal disease compared with the general population. *Kidney Int* 2000; 58: 1758–1764 (B)
3. Herman SJ, Hess JR, Sugihara JG, Wong ECC, Wong I, Siemens AW. Morbidity of infection in chronic hemodialysis. *Dial Transplant* 1979; 8: 324–328 (B)
4. Morduchowicz G, Boner G. Hospitalizations in dialysis end-stage renal failure patients. *Nephron* 1996; 73: 413–416 (B)
5. Goldman M, Vanherweghem JL. Bacterial infections in chronic hemodialysis patients: epidemiologic and pathophysiologic aspects. *Adv Nephrol Necker Hosp* 1990; 19: 315–332 (B)
6. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis-associated diseases in the United States, 1997. *Semin Dial* 2000; 13: 75–85 (B)
7. Dobkin JF, Miller MH, Steigbigel NH. Septicemia in patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88: 28–33 (B)
8. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 869–876 (B)
9. Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, Dalton HP, Mayhall CG. Prospective study of microbial colonization of the nose and skin and infection of the vascular access site in hemodialysis patients. *J Clin Microbiol* 1988; 26: 1257–1262 (B)
10. Keane WF, Shapiro FL, Raij L. Incidence and type of infections occurring in 445 chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1977; 23: 41–47 (B)
11. Kessler M, Hoen B, Mayeux D, Hestin D, Fontenaille C. Bacteremia in patients on chronic hemodialysis. A multicenter prospective survey. *Nephron* 1993; 64: 95–100 (B)
12. Marr KA, Kong L, Fowler VG *et al.* Incidence and outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 1684–1689 (B)
13. Nsouli KA, Lazarus M, Schoenbaum SC *et al.* Bacteremic infection in hemodialysis. *Arch Intern Med* 1979; 139: 1255–1258 (B)
14. Powe NR, Jaar B, Furth SL, Hermann J, Briggs W. Septicemia in dialysis patients: incidence, risk factors, and prognosis. *Kidney Int* 1999; 55: 1081–1090 (B)
15. Quarles LD, Rutsky EA, Rostand SG. *Staphylococcus aureus* bacteremia in patients on chronic hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 412–419 (B)
16. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Bland LA *et al.* Outbreak of Gram-negative bacteremia and pyrogenic reactions in a hemodialysis center. *Am J Nephrol* 1990; 10: 397–403 (B)
17. Arnow PM, Garcia-Houchins S, Neagle MB *et al.* An outbreak of bloodstream infections arising from hemodialysis equipment. *J Infect Dis* 1998; 178: 783–791 (B)
18. Flaherty JP, Garcia-Houchins S, Chudy R, Arnow PM. An outbreak of Gram-negative bacteremia traced to contaminated O-rings in reprocessed dialyzers. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1072–1078 (B)
19. Humar A, Oxley C, Sample ML, Garber G. Elimination of an outbreak of Gram-negative bacteremia in a hemodialysis unit. *Am J Infect Control* 1996; 24: 359–363 (B)
20. Jochimsen EM, Frenette C, Delorme M *et al.* A cluster of bloodstream infections and pyrogenic reactions among hemodialysis patients traced to dialysis machine waste-handling option units. *Am J Nephrol* 1998; 18: 485–489 (B)

21. Longfield RN, Wortham WG, Fletcher LL, Nauscheutz WF. Clustered bacteremias in a hemodialysis unit: cross-contamination of blood tubing from ultrafiltrate waste. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1992; 13: 160–164 (B)
22. Welbel SF, Schoendorf K, Bland LA *et al.* An outbreak of Gram-negative bloodstream infections in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1995; 15: 1–4 (B)
23. Hoen B, Kessler M, Hestin D, Mayeux D. Risk factors for bacterial infections in chronic haemodialysis adult patients: a multicentre prospective survey. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 377–381 (B)
24. Francioli P, Masur H. Complications of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Occurrence in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1655–1658 (B)
25. Lowy FD. *Staphylococcus aureus* infections. *N Engl J Med* 1998; 339: 520–532 (C)
26. Montecalvo MA, Shay DK, Patel P *et al.* Bloodstream infections with vancomycin-resistant enterococci. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1458–1462 (B)
27. Bloembergen WE, Port FK. Epidemiological perspective on infections in chronic dialysis patients. *Adv Ren Replace Ther* 1996; 3: 201–207 (C)
28. Hussein MM, Bakir N, Roujouleh H. Tuberculosis in patients undergoing maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 584–587 (B)
29. Shohaib SA, Scrimgeour EM, Shaerya F. Tuberculosis in active dialysis patients in Jeddah. *Am J Nephrol* 1999; 19: 34–37 (B)
30. Belcon MC, Smith EK, Kahana LM, Shimizu AG. Tuberculosis in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1982; 17: 14–18 (B)
31. Cengiz K. Increased incidence of tuberculosis in patients undergoing hemodialysis. *Nephron* 1996; 73: 421–424 (B)
32. Garcia-Leoni ME, Martin-Scapa C, Rodeno P *et al.* High incidence of tuberculosis in renal patients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9: 283–285 (B)
33. Mitwalli A. Tuberculosis in patients on maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 579–582 (B)
34. Sasaki S, Akiba T, Suenaga M *et al.* Ten years' survey of dialysis-associated tuberculosis. *Nephron* 1979; 24: 141–145 (B)
35. Chia S, Karim M, Elwood RK, FitzGerald JM. Risk of tuberculosis in dialysis patients: a population-based study. *Int J Tuberc Lung Dis* 1998; 2: 989–991 (B)
36. Human immunodeficiency virus infection in hemodialysis patients. Baltimore-Boston Collaborative Study Group. *Arch Intern Med* 1988; 148: 617–619 (B)
37. Szmunes W, Prince AM, Grady GF *et al.* Hepatitis B infection. A point-prevalence study in 15 US hemodialysis centers. *J Am Med Assoc* 1974; 227: 901–906 (B)
38. Marmion BP, Tonkin RW. Control of hepatitis in dialysis units. *Br Med Bull* 1972; 28: 169–179 (C)
39. Control measures for hepatitis B in dialysis centers. Viral hepatitis investigations and control series. Atlanta Centers for Disease Control and Prevention, 1977 (C)
40. Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ. National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J* 1998; 44: 98–107 (B)
41. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP *et al.* Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 [Suppl 4]: 5–29 (B)
42. Valderrabano F, Jones EH, Mallick NP. Report on management of renal failure in Europe, XXIV, 1993. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 5]: 1–25 (B)
43. Velandia M, Fridkin SK, Cardenas V *et al.* Transmission of HIV in dialysis centre. *Lancet* 1995; 345: 1417–1422 (B)
44. Gerberding JL. Prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Ann Intern Med* 1996; 125: 497–501 (B)
45. D'Agata EM, Mount DB, Thayer V, Schaffner W. Hospital-acquired infections among chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1083–1088 (B)
46. Nguyen MH, Yu VL, Morris AJ. Candida infection of the arteriovenous fistula used for hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 596–598 (B)
47. Braun DK, Janssen DA, Marcus JR, Kauffman CA. Cryptococcal infection of a prosthetic dialysis fistula. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 864–867 (B)
48. Boelaert JR, Fenves AZ, Coburn JW. Deferoxamine therapy and mucormycosis in dialysis patients: report of an international registry. *Am J Kidney Dis* 1991; 18: 660–667 (B)
49. Vanholder R, Van Loo A, Dhondt AM, De Smet R, Ringoir S. Influence of uraemia and haemodialysis on host defence and infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 593–598 (C)
50. Goldblum SE, Reed WP. Host defenses and immunologic alterations associated with chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1980; 93: 597–613 (C)
51. Haag-Weber M, Horl WH. Uremia and infection: mechanisms of impaired cellular host defense. *Nephron* 1993; 63: 125–131 (C)
52. Haag-Weber M, Horl WH. Are granulocyte inhibitory proteins contributing to enhanced susceptibility to infections in uraemia? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 98–100 (C)
53. Vanholder R, De Smet R, Jacobs V *et al.* Uraemic toxic retention solutes depress polymorphonuclear response to phagocytosis. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 1271–1278 (B)
54. Alexiewicz JM, Smogorzewski M, Fadda GZ, Massry SG. Impaired phagocytosis in dialysis patients: studies on mechanisms. *Am J Nephrol* 1991; 11: 102–111 (B)
55. Vanholder R, Ringoir S, Dhondt A, Hakim R. Phagocytosis in uremic and hemodialysis patients: a prospective and cross sectional study. *Kidney Int* 1991; 39: 320–327 (B)
56. Vanholder R, Del'Aquila R, Jacobs V *et al.* Depressed phagocytosis in hemodialyzed patients: *in vivo* and *in vitro* mechanisms. *Nephron* 1993; 63: 409–415 (B)
57. Vanholder R, Ringoir S. Infectious morbidity and defects of phagocytic function in end-stage renal disease: a review. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1541–1554 (C)
58. Ruiz P, Gomez F, Schreiber AD. Impaired function of macrophage Fc gamma receptors in end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 717–722 (B)
59. Descamps-Latscha B, Herbelin A, Nguyen AT *et al.* Immune system dysregulation in uraemia. *Semin Nephrol* 1994; 14: 253–260 (C)
60. Girndt M, Kohler H, Schiedhelm-Weick E *et al.* Production of interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interleukin-10 *in vitro* correlates with the clinical immune defect in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1995; 47: 559–565 (B)
61. Welch PG, Fattom A, Moore J *et al.* Safety and immunogenicity of *Staphylococcus aureus* type 5 capsular polysaccharide-*Pseudomonas aeruginosa* recombinant exoprotein A conjugate vaccine in patients on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 247–253 (B)
62. Bloembergen WE, Stannard DC, Port FK *et al.* Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 557–565 (B)
63. Nielsen J, Kolmos HJ, Espersen F. *Staphylococcus aureus* bacteraemia among patients undergoing dialysis—focus on dialysis catheter-related cases. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 139–145 (B)
64. NKF DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001; 35 [Suppl 2]: S20–S21 (C)
65. Herselman M, Moosa MR, Kotze TJ *et al.* Protein-energy malnutrition as a risk factor for increased morbidity in long-term hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2000; 10: 7–15 (B)
66. Villa ML, Ferrario E, Bergamasco E *et al.* Reduced natural killer cell activity and IL-2 production in malnourished cancer patients. *Br J Cancer* 1991; 63: 1010–1014 (B)
67. Redmond HP, Shou J, Kelly CJ *et al.* Immunosuppressive mechanisms in protein-calorie malnutrition. *Surgery* 1991; 110: 311–317 (B)
68. Lowrie EG, Lew NL. 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 (B)
69. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ *et al.* Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 214–234 (B)
70. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 115–119 (B)
71. Bergstrom J. Nutrition and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1329–1341 (C)
72. Held PJ, Port FK, Gaylin DS *et al.* Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 20 [Suppl 2]: 32–38 (B)
73. NKF DOQI Clinical practice guidelines. Target hemoglobin/hematocrit. *Am J Kidney Dis* 2000; 37 [Suppl 11]: S190–S193 (C)
74. European Best Practice Guidelines for the management in patients with chronic renal failure. Target haemoglobin concen-

- tration for the treatment of anaemia of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 15]: 11–13 (C)
75. Boelaert JR, Cantinieaux BF, Hariga CF, Fondu PG. Recombinant erythropoietin reverses polymorphonuclear granulocyte dysfunction in iron-overloaded dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 504–517 (B)
 76. Veys N, Vanholder R, Ringoir S. Correction of deficient phagocytosis during erythropoietin treatment in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 358–363 (B)
 77. Sennesael JJ, Van der NP, Verbeelen DL. Treatment with recombinant human erythropoietin increases antibody titers after hepatitis B vaccination in dialysis patients. *Kidney Int* 1991; 40: 121–128 (B)
 78. Collart FE, Dratwa M, Wittek M, Wens R. Effects of recombinant human erythropoietin on T lymphocyte subsets in hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1990; 36: M219–M223 (B)
 79. Keane WF, Collins AJ. Influence of co-morbidity on mortality and morbidity in patients treated with hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1010–1018 (B)
 80. de Sousa M. Immune cell functions in iron overload. *Clin Exp Immunol* 1989; 75: 1–6 (C)
 81. Boelaert JR, Daneels RF, Schurgers ML *et al.* Iron overload in haemodialysis patients increases the risk of bacteraemia: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 130–134 (B)
 82. Kaplowitz LG, Comstock JA, Landwehr DM, Dalton HP, Mayhall CG. A prospective study of infections in hemodialysis patients: patient hygiene and other risk factors for infection. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1988; 9: 534–541 (A)
 83. Seifert A, von Herrath D, Schaefer K. Iron overload, but not treatment with desferrioxamine favours the development of septicemia in patients on maintenance hemodialysis. *Q J Med* 1987; 65: 1015–1024 (B)
 84. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Valcke YJ *et al.* The role of iron overload in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* bacteremia in hemodialysis patients. *J Infect Dis* 1987; 156: 384–387 (B)
 85. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Valcke YJ *et al.* The role of iron overload in *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* bacteremia in hemodialysis patients. *J Infect Dis* 1987; 156: 384–387 (B)
 86. Tielemans C, Lenclud C. Respective role of haemosiderosis and desferrioxamine therapy in the risk from infection of haemodialysed patients. *Q J Med* 1988; 68: 573–574 (B)
 87. Boelaert JR, van Roost GF, Vergauwe PL *et al.* The role of desferrioxamine in dialysis-associated mucormycosis: report of three cases and review of the literature. *Clin Nephrol* 1988; 29: 261–266 (B)
 88. Boelaert JR, de Locht M, Van Cutsem J *et al.* Mucormycosis during deferoxamine therapy is a siderophore-mediated infection. *In vitro* and *in vivo* animal studies. *J Clin Invest* 1993; 91: 1979–1986 (B)
 89. Waterlot Y, Cantinieaux B, Hariga-Muller C *et al.* Impaired phagocytic activity of neutrophils in patients receiving haemodialysis: the critical role of iron overload. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985; 291: 501–504 (B)
 90. Flament J, Goldman M, Waterlot Y *et al.* Impairment of phagocyte oxidative metabolism in hemodialyzed patients with iron overload. *Clin Nephrol* 1986; 25: 227–230 (B)
 91. Hershko C, Peto TE, Weatherall DJ. Iron and infection. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296: 660–664 (B)
 92. European Best Practice Guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. Administration of supplemental iron. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 [Suppl 5]: S17–S18 (C)
 93. Bloembergen WE, Hakim RM, Stannard DC *et al.* Relationship of dialysis membrane and cause-specific mortality. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 1–10 (B)
 94. Lazarus JM, Owen WF. Role of bioincompatibility in dialysis morbidity and mortality. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 1019–1032 (B)
 95. Hornberger JC, Chernew M, Petersen J, Garber AM. A multivariate analysis of mortality and hospital admissions with high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 1227–1237 (B)
 96. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S *et al.* Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1096–1101 (B)
 97. Bonomini V, Coli L, Scolari MP, Stefoni S. Structures of dialysis membranes and long term clinical outcomes. *Am J Nephrol* 1995; 15: 455–462 (B)
 98. Ena J, Boelaert JR, Boyken LD *et al.* Epidemiology of *Staphylococcus aureus* infections in patients on hemodialysis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 78–81 (B)
 99. Chow JW, Yu VL. *Staphylococcus aureus* nasal carriage in hemodialysis patients. Its role in infection and approaches to prophylaxis. *Arch Intern Med* 1989; 149: 1258–1262 (C)
 100. Von Eiff C, Becker K, Machka K, Stammer H, Peters G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 11–16 (B)
 101. Boelaert JR, Van Landuyt HW, Godard CA *et al.* Nasal mupirocin ointment decreases the incidence of *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 235–239 (B)
 102. Glowacki LS, Hodsmann AB, Hammerberg O *et al.* Surveillance and prophylactic intervention of *Staphylococcus aureus* nasal colonization in a hemodialysis unit. *Am J Nephrol* 1994; 14: 9–13 (B)
 103. Kirmani N, Tuazon CU, Murray HW, Parrish AE, Sheagren JN. *Staphylococcus aureus* carriage rate of patients receiving long-term hemodialysis. *Arch Intern Med* 1978; 138: 1657–1659 (B)
 104. Yu VL, Goetz A, Wagener M *et al.* *Staphylococcus aureus* nasal carriage and infection in patients on hemodialysis. Efficacy of antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med* 1986; 315: 91–96 (B)
 105. Boelaert JR, Van Landuyt HW, De Baere YA *et al.* *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients: pathophysiology and use of nasal mupirocin for prevention. *J Chemother* 1995; 7 [Suppl 3]: 49–53 (C)
 106. Bommer J, Vergetis W, Andrassy K *et al.* Elimination of *Staphylococcus aureus* in hemodialysis patients. *ASAIO J* 1995; 41: 127–131 (A)
 107. Bloom BS, Fendrick AM, Chernew ME, Patel P. Clinical and economic effects of mupirocin calcium on preventing *Staphylococcus aureus* infection in hemodialysis patients: a decision analysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 687–694 (B)
 108. Boelaert JR, De Smedt RA, De Baere YA *et al.* The influence of calcium mupirocin nasal ointment on the incidence of *Staphylococcus aureus* infections in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 278–281 (A)
 109. Boelaert JR, De Baere YA, Geernaert MA, Godard CA, Van Landuyt HW. The use of nasal mupirocin ointment to prevent *Staphylococcus aureus* bacteraemias in haemodialysis patients: an analysis of cost-effectiveness. *J Hosp Infect* 1991; 19 [Suppl B]: 41–46 (B)
 110. Davey P. Eradication of nasal carriage of *Staphylococcus aureus* – is it cost-effective? *J Hosp Infect* 1998; 40 [Suppl B]: S31–S37 (C)
 111. Moy JA, Caldwell-Brown D, Lin AN, Pappa KA, Carter DM. Mupirocin-resistant *Staphylococcus aureus* after long-term treatment of patients with epidermolysis bullosa. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 893–895 (B)
 112. Hill RL, Fisher AP, Ware RJ, Wilson S, Casewell MW. Mupirocin for the reduction of colonization of internal jugular cannulae – a randomized controlled trial. *J Hosp Infect* 1990; 15: 311–321 (A)
 113. Sesso R, Barbosa D, Leme IL *et al.* *Staphylococcus aureus* prophylaxis in hemodialysis patients using central venous catheter: effect of mupirocin ointment. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1085–1092 (A)
 114. Stevenson KB, Adcox MJ, Mallea MC, Narasimhan N, Wagnild JP. Standardized surveillance of hemodialysis vascular access infections: 18-month experience at an outpatient, multifacility hemodialysis center. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2000; 21: 200–203 (B)
 115. Vanholder V, Hoenich N, Ringoir S. Morbidity and mortality of central venous catheter hemodialysis: a review of 10 years' experience. *Nephron* 1987; 47: 274–279 (B)
 116. Nielsen J, Ladefoged SD, Kolmos HJ. Dialysis catheter-related septicemia – focus on *Staphylococcus aureus* septicemia. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2847–2852
 117. Taylor GD, McKenzie M, Buchanan-Chell M *et al.* Central venous catheters as a source of hemodialysis-related bacteremia. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 643–646 (B)
 118. Campbell KM, Johnson CM. Identification of *Staphylococcus aureus* binding proteins on isolated porcine cardiac valve cells. *J Lab Clin Med* 1990; 115: 217–223 (B)

119. Conly JM, Grieves K, Peters B. A prospective, randomized study comparing transparent and dry gauze dressings for central venous catheters. *J Infect Dis* 1989; 159: 310–319 (A)
120. Vanherweghem JL, Dhaene M, Goldman M *et al.* Infections associated with subclavian dialysis catheters: the key role of nurse training. *Nephron* 1986; 42: 116–119 (B)
121. Marr KA, Sexton DJ, Conlon PJ *et al.* Catheter-related bacteremia and outcome of attempted catheter salvage in patients undergoing hemodialysis. *Ann Intern Med* 1997; 127: 275–280 (B)
122. Boelaert JR. *Staphylococcus aureus* infection in haemodialysis patients. Mupirocin as a topical strategy against nasal carriage: a review. *J Chemother* 1994; 6 [Suppl 2]: 19–24 (B)
123. Raad II, Hohn DC, Gilbreath BJ *et al.* Prevention of central venous catheter-related infections by using maximal sterile barrier precautions during insertion. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1994; 15: 231–238 (B)
124. Mermel LA. Prevention of intravascular catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2000; 132: 391–402 (C)
125. Palder SB, Kirkman RL, Whittmore AD *et al.* Vascular access for hemodialysis. Patency rates and results of revision. *Ann Surg* 1985; 202: 235–239 (B)
126. Anderson JE, Chang ASY, Anstadt MP. Polytetrafluoroethylene hemoaccess site infections. *ASAIO J* 2000; 46: S18–S21 (B)
127. Bhat DJ, Tellis VA, Kohlberg WI, Driscoll B, Veith FJ. Management of sepsis involving expanded polytetrafluoroethylene grafts for hemodialysis access. *Surgery* 1980; 87: 445–450 (B)
128. Munda R, First MR, Alexander JW *et al.* Polytetrafluoroethylene graft survival in hemodialysis. *J Am Med Assoc* 1983; 249: 219–222 (B)
129. Raju S. PTFE grafts for hemodialysis access. Techniques for insertion and management of complications. *Ann Surg* 1987; 206: 666–673 (B)
130. Connal TP, Wilson SE. Vascular access for hemodialysis. In: Tutherford RB, ed. *Vascular Surgery*, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia, 1994; 1233 (C)
131. Padberg FT, Lee BC, Curl GR. Hemoaccess site infection. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 10–108 (B)
132. Mermel LA, Farr BM, Sheretz RJ, Raad II, O'Grady N, Harris JS, Craven DE. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections. *Clin Inf Dis* 2001; 32: 1249–1272 (C)
133. Kovalik EC, Raymond JR, Albers FJ *et al.* A clustering of epidural abscesses in chronic hemodialysis patients: risks of salvaging access catheters in cases of infection. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 2264–2267 (B)
134. Robinson DL, Fowler VG, Sexton DJ, Corey RG, Conlon PJ. Bacterial endocarditis in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 521–524 (B)
135. Capdevila JA, Segarra A, Planes AM *et al.* Successful treatment of haemodialysis catheter-related sepsis without catheter removal. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 231–234 (B)
136. Papadimitriou M, Memmos D, Metaxas P. Tuberculosis in patients on regular haemodialysis. *Nephron* 1979; 24: 53–57 (B)
137. Smirnoff M, Patt C, Seckler B, Adler JJ. Tuberculin and anergy skin testing of patients receiving long-term hemodialysis. *Chest* 1998; 113: 25–27 (8)
138. Woeltje KF, Mathew A, Rothstein M, Seiler S, Fraser VJ. Tuberculosis infection and anergy in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 848–852 (B)
139. Lundin AP, Adler AJ, Berlyne GM, Friedman EA. Tuberculosis in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Am J Med* 1979; 67: 597–602 (B)
140. Rutsky EA, Rostand SG. Mycobacteriosis in patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1980; 140: 57–61 (B)
141. Vachharajani T, Abreo K, Phadke A, Oza U, Kirpalani A. Diagnosis and treatment of tuberculosis in hemodialysis and renal transplant patients. *Am J Nephrol* 2000; 20: 273–277 (B)
142. Centers for Disease Control: screening for tuberculosis and tuberculosis infection in high-risk populations. Recommendations of the Advisory Council for Elimination of Tuberculosis. *Morb Mort Wkly Rep* 1995; 44: 19–30 (B)
143. Villarino ME, Ridzon R, Weismuller PC *et al.* Rifampin preventive therapy for tuberculosis infection: experience with 157 adolescents. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1735–1738 (B)
144. Bishai WR, Chaisson RE. Short-course chemoprophylaxis for tuberculosis. *Clin Chest Med* 1997; 18: 115–122 (B)
145. Gold CH, Buchanan N, Tringham V, Viljoen M, Strickworld B, Moodley GP. Isoniazid pharmacokinetics in patients in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1976; 6: 365–369 (B)
146. Reidenberg MM, Shear L, Cohen RV. Elimination of isoniazid in patients with impaired renal function. *Am Rev Respir Dis* 1973; 108: 1426–1428 (B)
147. Siskind MS, Thienemann D, Kirlin L. Isoniazid-induced neurotoxicity in chronic dialysis patients: report of three cases and a review of the literature. *Nephron* 1993; 64: 303–306 (B)
148. Bennett WM, Aronoff GR, Morrison G *et al.* Drug prescribing in renal failure: dosing guidelines for adults. *Am J Kidney Dis* 1983; 3: 155–193 (B)
149. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59–65 (B)
150. Fabre J, Fox HM, Dayer P, Balant L. Differences in kinetic properties of drugs: implications as to the selection of a particular drug for use in patients with renal failure with special emphasis on antibiotics and beta-adrenoceptor blocking agents. *Clin Pharmacokinet* 1980; 5: 441–464 (B)
151. Andrew OT, Schoenfeld PY, Hopewell PC, Humphreys MH. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1980; 68: 59–65 (B)
152. Ellard GA. Chemotherapy of tuberculosis for patients with renal impairment. *Nephron* 1993; 64: 169–181 (B)
153. A controlled comparison of four regimens of streptomycin plus pyrazinamide in the retreatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle* 1969; 50: 81–114 (B)
154. Controlled trial of 2, 4, and 6 months of pyrazinamide in 6-month, three-times-weekly regimens for smear-positive pulmonary tuberculosis, including an assessment of a combined preparation of isoniazid, rifampin, and pyrazinamide. Results at 30 months. Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council. *Am Rev Respir Dis* 1991; 143: 700–706 (B)
155. Van der Poel CL, Cuypers HT, Reesink HW *et al.* Confirmation of hepatitis C virus infection by new four-antigen recombinant immunoblot assay. *Lancet* 1991; 337: 317–319 (B)
156. Pereira BJ, Levey AS. Hepatitis C virus infection in dialysis and renal transplantation. *Kidney Int* 1997; 51: 981–999 (C)
157. Choo QL, Weiner AJ, Overby LR *et al.* Hepatitis C virus: the major causative agent of viral non-A, non-B hepatitis. *Br Med Bull* 1990; 46: 423–441 (C)
158. Farci P, Alter HJ, Wong D *et al.* A long-term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med* 1991; 325: 98–104 (B)
159. Natov SN, Pereira BJ. Routine serologic testing for hepatitis C virus infection should be instituted among dialysis patients. *Semin Dial* 2000; 13: 393–398 (C)
160. Perez GO, Ortiz C, De Medina M, Schiff E, Bourgoignie JJ. Lack of transmission of human immunodeficiency virus in chronic hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 1988; 8: 123–126 (B)
161. Gilli P, Soffritti S, De Paoli Vitali E, Bedani PL. Prevention of hepatitis C virus in dialysis units. *Nephron* 1995; 70: 301–306 (B)
162. Besso L, Rovere A, Peano G *et al.* Prevalence of HCV antibodies in a uraemic population undergoing maintenance dialysis therapy and in the staff members of the dialysis unit. *Nephron* 1992; 61: 304–306 (B)
163. Cantu P, Mangano S, Masini M *et al.* Prevalence of antibodies against hepatitis C virus in a dialysis unit. *Nephron* 1992; 61: 337–338 (B)
164. Le Pogam S, Le Chapis D, Christen R *et al.* Hepatitis C in a hemodialysis unit: molecular evidence for nosocomial transmission. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3040–3043 (B)
165. do Lamballerie X, Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Micco P. Nosocomial transmission of hepatitis C virus in haemodialysis patients. *J Med Virol* 1996; 49: 296–302 (B)
166. Izopet J, Pasquier C, Sandres K, Puel J, Rostaing L. Molecular evidence for nosocomial transmission of hepatitis C virus in a French hemodialysis unit. *J Med Virol* 1999; 58: 139–144 (B)
167. Katsoulidou A, Paraskevis D, Kalapothaki V *et al.* Molecular epidemiology of a hepatitis C virus outbreak in a haemodialysis unit. Multicentre Haemodialysis Cohort Study on Viral Hepatitis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1188–1194 (B)
168. Olmer M, Bouchouareb D, Zandotti C, De Micco P, de Lamballerie X. Transmission of the hepatitis C virus in a hemodialysis unit: evidence for nosocomial infection. *Clin Nephrol* 1997; 47: 263–270 (B)

169. Sampietro M, Badalamenti S, Salvadori S *et al.* High prevalence of a rare hepatitis C virus in patients treated in the same hemodialysis unit: evidence for nosocomial transmission of HCV. *Kidney Int* 1995; 47: 911–917 (B)
170. Seme K, Poljak M, Zuzec-Resek S *et al.* Molecular evidence for nosocomial spread of two different hepatitis C virus strains in one hemodialysis unit. *Nephron* 1997; 77: 273–278 (B)
171. Infection risks of haemodialysis – some preventive aspects. A report to the Public Health Laboratory Service by the Working Party on Haemodialysis Units. *Br Med J* 1968; 3: 454–460 (C)
172. Favero MS. Recommended precautions for patients undergoing hemodialysis who have AIDS or non-A, non-B hepatitis. *Infect Control* 1985; 6: 301–305 (C)
173. Leads from the MMWR. Update: universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other blood-borne pathogens in health-care settings. *J Am Med Assoc* 1988; 260: 462–465 (C)
174. Kroes AC, van Bommel EF, Kluytmans JA, Weimar W. Hepatitis B and hemodialysis: the impact of universal precautions in preventing the transmission of bloodborne viruses. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1998; 19: 508–510 (B)
175. Najem GR, Louria DB, Thind IS *et al.* Control of hepatitis B infection. The role of surveillance and an isolation hemodialysis center. *J Am Med Assoc* 1981; 245: 153–157 (B)
176. Jadoul M, Cornu C, van Ypersele de Strihou C. Universal precautions prevent hepatitis C virus transmission: a 54 month follow-up of the Belgian Multicenter Study. The Universitaires Cliniques St-Luc (UCL) Collaborative Group. *Kidney Int* 1998; 53: 1022–1025 (B)
177. Arenas J, Sanchez-Paya J, Gonzales C *et al.* Audit on the degree of application of universal precautions in a haemodialysis unit. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1001–1003 (B)
178. Pol S, Romeo R, Zins B *et al.* Hepatitis C virus RNA in anti-HCV positive hemodialyzed patients: significance and therapeutic implications. *Kidney Int* 1993; 44: 1097–1100 (B)
179. Petrosillo N, Gilli P, Serraino D *et al.* Prevalence of infected patients and understaffing have a role in hepatitis C virus transmission in dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 37: 1004–1010
180. HIV transmission in a dialysis center – Colombia, 1991–1993. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 404–405, 411–412 (B)
181. Iwarson S, Ahlmen J, Eriksson E *et al.* Hepatitis B immune globulin in prevention of hepatitis B among hospital staff members. *J Infect Dis* 1977; 135: 473–477 (B)
182. Prince AM, Szmuness W, Mann MK *et al.* Hepatitis B immune globulin: final report of a controlled, multicenter trial of efficacy in prevention of dialysis-associated hepatitis. *J Infect Dis* 1978; 137: 131–144 (B)
183. Grady GF, Lee VA, Prince AM *et al.* Hepatitis B immune globulin for accidental exposures among medical personnel: final report of a multicenter controlled trial. *J Infect Dis* 1978; 138: 625–638 (B)
184. Mitsui T, Iwano K, Suzuki S *et al.* Combined hepatitis B immune globulin and vaccine for postexposure prophylaxis of accidental hepatitis B virus infection in hemodialysis staff members: comparison with immune globulin without vaccine in historical controls. *Hepatology* 1989; 10: 324–327 (B)
185. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood – France, United Kingdom, and United States, January 1988 – August 1994. *Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44: 929–933 (B)
186. Update: provisional Public Health Service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *Morb Mortal Wkly Rep* 1996; 45: 468–480 (C)
187. Jilg W, Lorbeer B, Schmidt M *et al.* Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine. *Lancet* 1984; 2: 1174–1175 (B)
188. Hollinger FB, Troisi CL, Pepe PE. Anti-HBs responses to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast. *J Infect Dis* 1986; 153: 156–159 (B)
189. Bruguera M, Rodicio JL, Alcazar JM *et al.* Effects of different dose levels and vaccination schedules on immune response to a recombinant DNA hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *Vaccine* 1990; 8 [Suppl]: S47 – S49 (B)
190. Scheiermann N, Gesemann M, Maurer C, Just M, Berger R. Persistence of antibodies after immunization with a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine following two different schedules. *Vaccine* 1990; 8 [Suppl]: S44–S46 (B)
191. Degos F, Jungers P. *Viral Infections in Dialysis Patients. Part B: Dialysis Associated Hepatitis. Replacement of Renal Function by Dialysis.* J. F. Winchester Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 1996; 1133–1158 (C)
192. Benhamou E, Courouce AM, Jungers P *et al.* Hepatitis B vaccine: randomized trial of immunogenicity in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1984; 21: 143–147 (A)
193. Crosnier J. Hepatitis B in haemodialysis: vaccination against HBS antigen. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1981; 18: 231–240 (B)
194. Maupas P, Goudeau A, Coursaget P, Drucker J, Bagros P. Hepatitis B vaccine: efficacy in high-risk settings, a two-year study. *Intervirology* 1978; 10: 196–208 (B)
195. Miller ER, Alter MJ, Tokars JL. Protective effect of hepatitis B vaccine in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 356–360 (B)
196. Stevens CE, Alter HJ, Taylor PE *et al.* Hepatitis B vaccine in patients receiving hemodialysis. Immunogenicity and efficacy. *N Engl J Med* 1984; 311: 496–501 (B)
197. Allegra V, Vasile A, Maschio M, Mengozzi G. Immune response after vaccination with recombinant hepatitis surface antigen in maintenance hemodialysis patients and healthy controls. *Nephron* 1992; 61: 339–340 (B)
198. Fleming SJ, Moran DM, Cooksley WG, Faoagali JL. Poor response to a recombinant hepatitis B vaccine in dialysis patients. *J Infect* 1991; 22: 251–257 (B)
199. Seaworth B, Drucker J, Starling J *et al.* Hepatitis B vaccines in patients with chronic renal failure before dialysis. *J Infect Dis* 1988; 157: 332–337 (B)
200. Bommer J, Ritz E, Andrassy K *et al.* Effect of vaccination schedule and dialysis on hepatitis B vaccination response in uraemic patients. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1983; 20: 161–168 (B)
201. Mitwalli A. Responsiveness to hepatitis B vaccine in immunocompromised patients by doubling the dose scheduling. *Nephron* 1996; 73: 417–420 (B)
202. Chang PC, Schrandt-van der Meer AM, van Dorp WT, van Leer E. Intracutaneous vs intramuscular hepatitis B vaccination in primary non-responding haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 191–193 (A)
203. Fabrizi F, Andrulli S, Bacchini G, Corti M, Locatelli F. Intradermal vs intramuscular hepatitis B re-vaccination in non-responsive chronic dialysis patients: a prospective randomized study with cost-effectiveness evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1204–1211 (A)
204. Mettang T, Schenk U, Thomas S *et al.* Low-dose intradermal vs intramuscular hepatitis B vaccination in patients with end-stage renal failure. A preliminary study. *Nephron* 1996; 72: 192–196 (B)
205. Propst T, Propst A, Lhotta K, Vogel W, Konig P. Reinforced intradermal hepatitis B vaccination in hemodialysis patients is superior in antibody response to intramuscular or subcutaneous vaccination. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 1041–1045 (A)
206. Waite NM, Thomson LG, Goldstein MB. Successful vaccination with intradermal hepatitis B vaccine in hemodialysis patients previously nonresponsive to intramuscular hepatitis B vaccine. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1930–1934 (B)
207. Charest AH, McDougall J, Goldstein MB. A randomized comparison of intradermal and intramuscular vaccination against hepatitis B virus in incident chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 976–982 (A)
208. Peters M. Mechanisms of action of interferons. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 235–239 (C)
209. Davis GL. Interferon treatment of viral hepatitis in immunocompromised patients. *Semin Liver Dis* 1989; 9: 267–272 (B)
210. Rostaing L, Chatelut E, Payen JL *et al.* Pharmacokinetics of alpha-TFN-2b in chronic hepatitis C virus patients undergoing chronic hemodialysis or with normal renal function: clinical implications. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 2344–2348 (B)
211. Hirsch MS, Tolkoff-Rubin NE, Kelly AP, Rubin RH. Pharmacokinetics of human and recombinant leukocyte interferon in patients with chronic renal failure who are undergoing hemodialysis. *J Infect Dis* 1983; 148: 335 (B)
212. Duarte R, Huraib S, Said R *et al.* Interferon alpha facilitates renal transplantation in hemodialysis patients with chronic viral hepatitis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 40–45 (B)

213. Dienstag JL, Perillo RP, Schiff ER, Bartholomew M, Vicary C, Rubin M. A preliminary trial of Lamivudine for chronic hepatitis B infection. *N Engl J Med* 1995; 33: 1657–1661 (A)
214. Ben-Ari Z, Broida E, Kittai Y, Chagnac A, Tur-Kaspa R. An open-label study of lamivudine for chronic hepatitis B in six patients with chronic renal failure before and after kidney transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3579–3583 (B)
215. Koenig P, Vogel W, Umlauf F *et al.* Interferon treatment for chronic hepatitis C virus infection in uremic patients. *Kidney Int* 1994; 45: 1507–1509 (B)
216. Raptopoulou-Gigi M, Spaia S, Garifallos A *et al.* Interferon-alpha 2b treatment of chronic hepatitis C in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1834–1837 (B)
217. Chan TM, Wu PC, Lau JY *et al.* Interferon treatment for hepatitis C virus infection in patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1414–1419 (B)
218. Pol S, Thiers V, Carnot F *et al.* Efficacy and tolerance of alpha-2b interferon therapy on HCV infection of hemodialyzed patients. *Kidney Int* 1995; 47: 1412–1418 (B)
219. Cosio FG, Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int* 1981; 20: 254–258 (B)
220. Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. Response to pneumococcal vaccine in renal transplant and hemodialysis patients. *Arch Intern Med* 1981; 141: 1637–1640 (B)
221. Fuchshuber A, Kuhnemund O, Keuth B *et al.* Pneumococcal vaccine in children and young adults with chronic renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 468–473 (B)
222. Furth SL, Neu AM, Case B *et al.* Pneumococcal polysaccharide vaccine in children with chronic renal disease: a prospective study of antibody response and duration. *J Pediatr* 1996; 128: 99–101 (B)
223. Linnemann CC Jr, First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1554–1556 (B)
224. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46: 1–24 (B)
225. Eickhoff TC, Sherman IL, Serfling OE. Observations on excess mortality associated with epidemic influenza. *J Am Med Assoc* 1961; 176: 104–110 (B)
226. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1999; 48: 1–28 (B)
227. Cappel R, Van Beers D, Liesnard C, Dratwa M. Impaired humoral and cell-mediated immune responses in dialyzed patients after influenza vaccination. *Nephron* 1983; 33: 21–25 (B)
228. Antonen JA, Hannula PM, Pyhala R *et al.* Adequate seroresponse to influenza vaccination in dialysis patients. *Nephron* 2000; 86: 56–61 (B)
229. Rautenberg P, Teifke I, Schlegelberger T, Ullmann U. Influenza subtype-specific IgA, IgM and IgG responses in patients on hemodialysis after influenza vaccination. *Infection* 1988; 16: 323–328 (B)
230. Recommendations of the advisory Committee on immunization Practices (ACIP) use of vaccins and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *Morb Mortal Wkly Rep* 1993; 42 (RR-4): 1–18 (B)
231. Diphtheria, Tetanos and pertussis: recommendations for vaccines use and other preventive measures. Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morb Mortal Wkly Rep* 1991; 40 (RR-10): 1–28 (B)
232. Guerin A, Buisson Y, Nutini MT *et al.* Response to vaccination against tetanus in chronic haemodialysed patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 323–326 (B)

РАЗДЕЛ VII. Сосудистая патология и факторы риска

Введение

Сердечно-сосудистые заболевания – основная причина заболеваемости и смертности у гемодиализных пациентов, а патология сердца определяет 44% общей смертности [1, 2]. Приблизительно 22% смертей от сердечной патологии связаны с острым инфарктом миокарда. У пациентов, выживших после инфаркта миокарда, летальность от кардиальной патологии составляет 59,3% за первый год, 73% – за два года и 89,9% – за три года [3]. Подобная же плачевная статистика имеется по региону Страсбурга (Франция) для пациентов с диабетом II типа, поступивших на диализ [4]. После поправки на возраст, пол, расу и наличие диабета показатель смертности от сердечно-сосудистых заболеваний среди диализных пациентов остается более высоким, чем в общей популяции. Риск меняется от 500-кратного для больных 25–35 лет до 5-кратного для пациентов старше 85 лет [5]. Повышенная смертность от сосудистой патологии связана, по крайней мере отчасти, с усилением влияния тех состояний, которые распознаны как факторы риска сосудистой патологии в общей популяции («традиционные» факторы риска), а также с гемодинамическими и метаболическими факторами, характерными для хронической почечной патологии («факторы, связанные с почечной патологией») [6].

VII.1. ОЦЕНКА ФАКТОРОВ РИСКА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Все пациенты на гемодиализе должны рассматриваться как лица с наибольшим риском развития сосудистой патологии. Меры профилактики не должны основываться на наличии или отсутствии первичной патологии сосудов или других факторах риска, но, скорее, на допущении, что риск развития сосудистой патологии уже достаточен для начала интенсивных лечебных мероприятий.

Рекомендация VII.1

А. Риск сердечно-сосудистой патологии у каждого пациента должен формально оцениваться и документироваться в начале диализного лечения и затем с интервалом в 6 месяцев. Оценка включает учет изменяемых факторов риска, таких, как курение, гипергликемия, дислипидемия и гипертензия.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.1

В исследованиях в общей популяции четко доказано, что курение, нарушение толерантности к глюкозе или плохой контроль гликемии при сахарном диабете, артериальная гипертензия, семейный анамнез в отношении сосудистой патологии и наличие сосудистой

патологии в анамнезе могут каждое в отдельности увеличивать риск развития патологии сосудов [7–9]. Для диализных больных рекомендуется включение в медицинские отчеты данных о сосудистой патологии как фактора риска смерти для количественной оценки заболеваний сосудов и определения риска развития осложнений и прогнозирования результатов лечения [10]. Для дислипидемии и гипертензии – см. отдельные рекомендации (VII.2 и последующие).

Контроль гликемии

Контроль гликемии до начала диализного лечения является наиболее значимым фактором, определяющим выживаемость больных. Среди 137 пациентов с диабетом II типа, начавших лечение ПГД в одном центре, пациенты с хорошим контролем гликемии в течение 6 месяцев до начала диализного лечения имели существенно лучшие показатели 1- и 5-летней выживаемости в сравнении с пациентами, у которых контроль гликемии был неудовлетворительным (1-летняя – 95,5% против 80%; 5-летняя – 75,8% против 21,8%) [11].

Курение

Курение являлось фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии в двух ранних небольших исследованиях [12]. Последние данные показывают, что курение оказывает выраженное воздействие на развитие атеросклероза сонных артерий [13] и на выживаемость пациентов с диабетом на диализе. Пятилетняя выживаемость у 22 курильщиков составила 9% в сравнении с 30% у некурящих. У курильщиков также отмечались более высокая частота инфаркта миокарда (77% против 13%), показатели концентрации фибриногена и систолического давления [14]. Результаты недавно проведенных одномоментных исследований пациентов без диабета позволяют предположить, что курильщики на диализе отличаются большей частотой атеросклероза сонных артерий [13, 15, 16], а также более высоким систолическим давлением и более низким уровнем альбумина [13].

VII.2. НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА

Рекомендации по выявлению, отслеживанию и лечению высокого уровня холестерина у взрослых сформулированы европейскими и американскими экспертами [7], а также национальными медицинскими обществами [8]. Эти рекомендации разработаны для общей популяции на основании данных доказательной медицины и сформулированы очень четко и однозначно. Однако возможно, что результаты исследований в общей популяции неприменимы к пациентам на гемодиализе. На данный момент не существует рандомизированных контролируемых интервенционных исследований пациентов на гемодиализе и даже просто паци-

ентов с почечной недостаточностью, которые бы показали, что лечение дислипидемии снижает частоту сосудистой патологии. Нельзя исключить, что в некоторых субпопуляциях гемодиализных больных лечение дислипидемии может быть не столь безопасным и эффективным для предупреждения развития сосудистой патологии, как в общей популяции. Поэтому Рабочая Группа заключила, что срочно требуется проведение дополнительных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований пациентов на гемодиализе и что использование плацебо оправдано в контексте правильного дизайна исследования даже при падении уровня липидов ниже терапевтического порога, оговоренного в этих рекомендациях.

Выработка конкретных рекомендаций, подобных имеющимся для общей популяции, находится вне полномочий Рабочей Группы из-за недостатка информации по этому вопросу у больных на диализе. Поэтому основным направлением анализа стало выяснение, в какой мере специфические нарушения липидного обмена, описанные в европейских и американских рекомендациях, связаны с ИБС у больных на диализе. Специальное внимание при этом уделялось безопасности и эффективности лечения дислипидемий, рекомендуемого для общей популяции.

После пересмотра всех доступных материалов наша Рабочая Группа пришла к соглашению, что гемодиализные пациенты в принципе должны лечиться в соответствии с рекомендациями Европейского общества по профилактике сердечных заболеваний или National Cholesterol Education Program (NCEP) (Национальной программы образования по холестерину) [7–9]. Необходимо использовать стратегию терапии для лиц высокого риска с имеющейся сердечно-сосудистой патологией. Так же как и диабет, терминальную почечную недостаточность следует рассматривать как фактор риска развития коронарной патологии. В отсутствие данных рандомизированных исследований можно лишь принять, что меры, выработанные в различных рекомендациях, способны снизить частоту сосудистой патологии у пациентов с патологией почек на гемодиализе. Хотя концепция ускоренного развития атеросклероза широко принята с момента первой публикации Linder et al. в 1974 году [17], мы рекомендуем липолитическую терапию, несмотря на отсутствие неоспоримых доказательств того, что у гемодиализных пациентов риск сердечно-сосудистой патологии снижается при коррекции уровня липидов.

Частота и типы дислипидемии

Частота выявления дислипидемии при терминальной почечной недостаточности выше, чем в общей популяции [18, 19]. У гемодиализных пациентов отмечается характерная дислипидемия, представленная гипертриглицеридемией и снижением уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [20, 29]. Холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) обычно повышен, тем не менее общий холестерин и холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) обычно нормальные или даже снижены [30–34]. Эти изменения впоследствии транс-

формируются в наиболее характерную для терминальной почечной недостаточности дислипидемию, представленную накоплением липопротеидов, богатых триглицеридами (остатки ЛПОНП) [22] и липопротеидами промежуточной плотности (ЛППП) [29, 31]. Кроме того, в ЛПНП происходят качественные изменения с преобладанием фенотипа ЛПНП малой плотности (sdЛПНП) [34–38]. Полностью данный образец дислипидемии описывается как накопление содержащих аполипопротеид В, богатых триглицеридами частиц липопротеида, содержащих С-III и (а), или частиц липопротеида Вс [27, 28, 39–41]. Описан также дефект клиренса остаточного хиломикрона, образующегося после еды [22, 42].

Атерогенность дислипидемии

Накапливается все больше доказательств того, что все компоненты данного типа дислипидемии (повышение ремнантных частиц ЛПОНП, ЛППП, sdЛПНП, снижение холестерина ЛПОНП) независимо атерогенны [43–45]. Вместе они представляют аномалию состава липопротеидов, которая, помимо повышения уровня холестерина ЛПНП, способствует атерогенезу. Триглицериды физиологически связаны с sdЛПНП и низкой концентрацией ЛПВП, и представляется, что повышение sdЛПНП вносит вклад в увеличение риска атерогенеза при триглицеридемии [5, 46, 47]. При терминальной почечной недостаточности у пациентов с концентрацией триглицеридов >177 мг/дл обнаруживаются атерогенные уровни sdЛПНП [34]. Накопление таких липопротеидных частиц ведет к формированию так называемого атерогенного фенотипа липопротеидов. Схожий тип дислипидемии наблюдается и в общей популяции и называется атерогенной дислипидемией, которая часто встречается у пациентов с ранним развитием коронарной болезни и является, в отсутствие повышения холестерина ЛПНП, самостоятельным атерогенным фенотипом липопротеидов [48]. Большинство пациентов с атерогенной дислипидемией инсулинорезистентны и могут также иметь повышенный сывороточный уровень аполипопротеида В. Имеется несколько теорий, объясняющих причины повышения атерогенности. Предполагается, что первичный метаболический дефект заключается в нарушении катаболизма богатых триглицеридами липопротеидов (первично ЛПОНП) под воздействием ферментов – липопротеин-липазы [49] и печеночной липазы [50]. Продукты перекисного окисления липидов в плазме повышены [51], однако их образование не связано собственно с процедурой диализа [52]. Сообщается о дефекте транспорта холестерина [53], возможно вследствие изменений активности СЕРТ и LCAT [54–56]. Причинами накопления sdЛПНП являются: (1) снижение аффинности к рецепторам ЛПНП [57] с повышенным клиренсом через рецепторы-нейтрализаторы [58]; (2) повышение способности к окислению и гликолизу, отчасти в результате более длительного пребывания в циркуляции [59]; (3) повышение транскапиллярной проницаемости и фильтрации эндотелием из-за небольших размеров [60]; (4) большая аффинность к связыванию с внеклеточным матриксом, таким, как протеогликаны артериальной стенки [61].

Оценка риска атерогенеза при определении сывороточных липидов

Выявление у значительной части больных атерогенных уровней ремнантных частиц ЛПОНП [22, 62, 63], холестерина ЛППП [62, 64, 65] и sdЛПНП [34–37] при нормальном плазменном уровне общего холестерина и холестерина ЛПНП делает явной необходимость оценки риска развития сердечно-сосудистой патологии у гемодиализных пациентов не по общему холестерину и холестерину ЛПНП, а по другим критериям. Однако определение атерогенных липопротеидов в обычных лабораториях в настоящее время не проводится. Имеется строгая корреляция между плазменным уровнем триглицеридов и концентрацией sdЛПНП, подчеркивающая физиологическую роль триглицеридов в формировании sdЛПНП и определяющая возможность их использования в качестве суррогатного маркера. Уровень триглицеридов >177 мг/дл (2 ммоль/л), используемый для выявления пациентов с sdЛПНП, отличается высокими чувствительностью (86%) и специфичностью (79%) [34]. Перекисное окисление, особенно ЛПОНП, также имеет место у гемодиализных пациентов [66, 67].

Дислипидемия и атеросклеротическое поражение сосудов

Липидные аномалии рассматриваются как основная причина сосудистой патологии у гемодиализных пациентов, поэтому большинство обзоров сфокусировано на темах почечной недостаточности, диализа и дислипидемии [68–70]. В многочисленных исследованиях проверялись соотношения между различными показателями обмена липидов и клиническими проявлениями атеросклероза у лиц, находящихся на диализной терапии [19, 68, 71–73]. Эти исследования были одномоментными по дизайну, включали лишь небольшое число пациентов и не давали возможности отграничить проявления атеросклероза от других форм сердечно-сосудистой патологии. Эти исследования также не позволяли оценить другие факторы риска, в них определялся только общий уровень липидов плазмы, а не полный спектр липопротеидов, характеризующих уремическую дислипидемию. Поэтому неудивительно, что выводы у разных авторов получились противоречивые [74]. В самом большом и продолжительном на сегодняшний день исследовании 419 диализных пациентов наблюдались в течение 21 года, за это время 49% умерли из-за сердечно-сосудистых заболеваний, а у 23% отмечались фатальные или нефатальные эпизоды ишемии. Курение, гипертензия, гипертриглицеридемия были идентифицированы как независимые факторы риска ишемической сердечно-сосудистой патологии [75]. Напротив, некоторые менее объемные одновременные исследования не позволили обнаружить связь между повышением уровня триглицеридов и осложнениями, связанными с сосудистой патологией [74]. Однако в группе из 196 пациентов с диабетом, получавших диализное лечение, повы-

шенный уровень холестерина с высоким отношением ЛПНП/ЛПВП был связан с увеличением риска смерти от сердечной патологии в течение 45-месячного периода наблюдения. Гиперхолестеринемия чаще встречалась у пациентов с диабетом, чем у диализных пациентов без диабета [76]. Определение уровня липидов проводилось при поступлении пациентов на заместительную терапию. В связи с этим важно отметить, что сывороточная концентрация холестерина снижается в ходе диализного лечения [77]. В большинстве перекрестных исследований с длительным периодом наблюдения также не удалось показать, что плазменные уровни общего и ЛПНП холестерина и триглицеридов сочетаются с повышенной сердечно-сосудистой смертностью у гемодиализных пациентов [78]. В настоящее время нет проспективных исследований с включением большого числа пациентов, наблюдавшихся с момента начала диализного лечения, которые прояснили бы степень риска сердечной патологии при различных аномалиях липидов на фоне хронической уремии.

Парадоксальное влияние содержания холестерина при терминальной почечной недостаточности

Проспективные исследования в общей популяции показали, что отношение между риском развития коронарной патологии и холестерином крови носит почти логарифмический характер. Однако среди диализных пациентов наблюдается прямопротивоположная связь между общим холестерином и общей [79] или сердечно-сосудистой [80] смертностью. Зависимость между сывороточным холестерином и смертностью описывается J-образной кривой, риск смерти в 4,3 раза выше у гемодиализных пациентов с сывороточным холестерином <100 мг/дл (2,6 ммоль/л), чем у тех, у кого это значение находится в пределах 200–250 мг/дл (5,2–6,5 ммоль/л) [79]. Этот феномен известен как обратная причинная связь¹. Сопутствующая хроническая патология, индуцирующая компенсаторное снижение синтеза холестерина, также сочетается с повышенным риском смерти, что является причиной парадоксальной обратной связи уровня холестерина и смертности [81, 82]. Этот эффект может ограничивать достоверность выводов стандартных исследований, в которых изучается влияние уровня холестерина на развитие сосудистой патологии в популяции больных с ХПН [83].

Возраст и липолитическая терапия

Поскольку уровни общего холестерина и холестерина ЛПНП у большинства гемодиализных пациентов находятся в пределах нормы, а длительные исследования липолитической терапии еще не проводились, продолжают дебаты относительно роли липолитической терапии при терминальной почечной недостаточности и в особенности о том, кому такая терапия показана [84]. Большинство гемодиализных пациентов на сегодняшний день – пожилые². Исследования с применением ингибиторов ГМГ-коэнзим-А-редуктазы включали

¹ Или «обратная» эпидемиология. – Примеч. ред.

² Это относится к странам Европы, США и Японии, где средний возраст больных на диализе составляет более 60 лет. В России средний возраст больных на диализе – 46 лет. – Примеч. ред.

значительное количество пожилых пациентов, преимущественно в возрасте 65–75 лет. В этих исследованиях у пожилых пациентов отмечалось существенное снижение риска под воздействием такой терапии [85]. Поэтому не имеется строгого возрастного ограничения при отборе пациентов с выявленной ишемической болезнью сердца для терапии, направленной на снижение ЛПНП. С другой стороны, сопутствующие заболевания, общее состояние пациента, социальные вопросы могут оказывать влияние при выборе лечения и заставлять придерживаться более консервативной тактики.

Для определения риска, связанного с нарушением соотношения липопротеидов и роли липолитической терапии в популяции диализных больных, отличающейся дислипидемией и атерогенным фенотипом липопротеидов, а не гиперлипидемией, требуются дальнейшие исследования [86, 87].

Рекомендация VII.2.1

А. Всем пациентам необходимо определять общий холестерин, триглицериды и холестерин ЛПВП в начале лечения, через 3 месяца и затем – каждые полгода.

В. Холестерин ЛПНП должен высчитываться по формуле Friedewald при уровне триглицеридов <400 мг/дл (4,56 ммоль/л).
(Уровень доказанности: В)

С. При уровне триглицеридов 400–800 мг/дл (4,56–9,12 ммоль/л) необходимо прямое определение уровня ЛПНП.
(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.2.1

Имеются доказательства того, что каждый из перечисленных выше типов дислипидемии ассоциирован с сосудистой патологией в общей популяции, а лечение позволяет снизить риск ее развития [7, 8]. Определение данных показателей возможно в большинстве клинических лабораторий. В результате биологической и лабораторной вариабельности при определении уровней холестерина и триглицеридов у каждого пациента требуется как минимум три определения в отдельных пробах [8]. Из-за различий в видах экстракорпорального лечения (см. Рекомендации III.1 и V.2) каждый раз при оценке дислипидемии надо использовать полный плазменный профиль липидов. Изменения терапии и других параметров могут влиять на дислипидемию и потребовать более частых анализов [7, 88].

Формула Friedewald применима у диализных пациентов и достаточно точна ($r = 0,95–0,97$ при сравнении вычисленного и определенного уровней ЛПНП) [89] для определения холестерина ЛПНП у подавляющего большинства пациентов [89] (Friedewald: ЛПНП-холестерин = общий холестерин – (ЛПВП-холестерин + триглицериды / 5)) [20]. Приблизительно у 20% гемодиализных пациентов общий уровень триглицеридов >400 мг/дл (4,56 ммоль/л) [89]. При таком уровне триглицеридов, как и при других формах вторичной гиперлипидемии, необходимо использовать пря-

мое определение холестерина ЛПНП, в частности электрофорез липопротеидов и (что реже доступно) аналитическое центрифугирование. Если уровень триглицеридов >800 мг/дл (9,12 ммоль/л), определение ЛПНП не рекомендовано.

Рекомендация VII.2.2

А. Забор крови для определения уровня липидов должен по возможности проводиться натощак. Пробы должны забираться непосредственно перед диализом или как минимум через 12 часов после него.

(Уровень доказанности: С)

Рекомендация VII.2.3

А. Полный липидный профиль должен определяться каждые 6 недель в начальной фазе липолитической терапии. При достижении целевых уровней частота определения может быть снижена до 1 раза в 4–6 месяцев.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендациям VII.2.2 и VII.2.3

Имеются определенные свидетельства в пользу того, что процедура гемодиализа резко изменяет уровни липидов, особенно триглицеридов и свободных жирных кислот [90] (см. Рекомендации II.1 и V.2). Поскольку в большинстве исследований уровень липидов измерялся до начала диализа, скрининг должен осуществляться в это же время. Изменения терапии и другие моменты, которые могут отразиться на характере дислипидемии, делают необходимым более частое определение липидного профиля. Кровь, полученная как натощак, так и после еды, может использоваться для определения общего холестерина и холестерина ЛПВП [88].

Рекомендация VII.2.4

А. Каждый пациент с повышенным уровнем холестерина ЛПНП и другими формами дислипидемии (повышение общего холестерина и триглицеридов и/или низкие показатели холестерина ЛПВП) должен подвергаться клиническому и лабораторному обследованию для исключения других причин, таких, как нарушение толерантности к глюкозе, гипофункция щитовидной железы, обструктивные заболевания печени, алкоголизм, наркомания, прием лекарств, снижающих холестерин ЛПВП.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.2.4

При приеме некоторых препаратов (прогестины или анаболические стероиды) может происходить повышение холестерина ЛПНП и снижение холестерина ЛПВП [91, 92]. Это в особенности касается анаболических стероидов, используемых для лечения почечной анемии в странах, где эритропоэтин малодоступен из-за экономических ограничений. Использование анабо-

лических стероидов и выгода от повышения гематокрита должны соотноситься с потенциальным риском, связанным с дислипидемией в различных формах и вероятностью ускорения развития сосудистой патологии [91]. В одном исследовании было отмечено снижение липопротеида(а) (ЛП(а)), в то время как триглицериды повышались, и у большинства женщин, получавших нандролон деканоат, отмечался умеренный гирсутизм и изменение голоса [93]. Гипотензивные или иммуносупрессивные средства (кортикостероиды) могут приводить к усугублению вторичной дислипидемии.

Рекомендация VII.2.5

А. Скрининг дислипидемии не должен проводиться после хирургических вмешательств или при других состояниях, которые могут оказать острое воздействие на липидный профиль.

(Уровень доказанности: В)

В. Пациенты без какой-либо сопутствующей патологии с низким уровнем общего холестерина (<150 мг/дл или 3,9 ммоль/л) должны обследоваться на предмет недостаточности питания.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.2.5

Ряд состояний может приводить к снижению уровня холестерина крови. Это относится, в частности, к острым инфекциям, диарее, острой сосудистой патологии, такой, как инфаркт миокарда. Сюда же можно отнести любое состояние, требующее прекращения приема пищи. У пациентов, поступающих в стационар с острой коронарной патологией, необходимо определять холестерин ЛПНП при поступлении или в течение 24 часов [7]. Это необходимо для принятия решения о лечении. Холестерин ЛПНП начинает снижаться в первые часы после ишемического поражения и существенно снижается через 24–48 часов, оставаясь низким в течение многих недель. Поэтому исходный его уровень (>24 часов), полученный в стационаре, может быть существенно ниже, чем обычно у таких пациентов. Инфекции сопровождаются системной воспалительной реакцией, при которой высокий уровень циркулирующих цитокинов, таких, как интерлейкин-6, снижает уровень холестерина [94, 95]. Сниженная концентрация сывороточного холестерина является фактором риска смерти [79, 80, 96–98]. Гипохолестеринемия сочетается с хронической белково-энергетической недостаточностью и/или наличием сопутствующих заболеваний, в том числе воспалительных. На уровень холестерина оказывают влияние те же сопутствующие заболевания, которые влияют и на другие маркеры статуса питания (например, на сывороточный альбумин) [99].

Рекомендация VII.2.6

А. Пациенты с повышенным уровнем холестерина ЛПНП (100–129 мг/дл; 2,6–3,4 ммоль/л) должны лечиться для достижения уровня <100 мг/дл.

(Уровень доказанности: С)

В. Помимо этого, лечение должно назначаться пациентам с уровнем триглицеридов ≥ 180 мг/дл (2,0 ммоль/л).

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VII.2.6

Эксперименты на животных, лабораторные исследования, эпидемиологические данные и наблюдения генетических форм гиперхолестеринемии показывают, что повышенный уровень холестерина ЛПНП является основной причиной заболеваний сосудов [100]. Кроме того, последние клинические исследования четко показали, что терапия, направленная на снижение холестерина ЛПНП, позволяет уменьшить риск сосудистой патологии в общей популяции [95, 101]. По этим причинам Рабочая Группа решила экстраполировать, хотя бы отчасти, эти данные на группу высокого риска – гемодиализных пациентов – и считать достижение нормального уровня холестерина ЛПНП главной целью липолитической терапии. Однако холестерин ЛПНП не может рассматриваться как единственный показатель, поскольку он далеко не исчерпывает липидных аномалий, возникающих при уремии.

Все пациенты с ХПН автоматически рассматриваются как «коронарные» больные и, следовательно, попадают под наивысший риск развития сосудистой патологии. ХПН не является противопоказанием к терапии и не препятствует успешной профилактике и/или лечению сосудистой патологии. Липолитические средства должны назначаться для достижения целевых уровней холестерина ЛПНП и холестерина не-ЛПВП вне зависимости от наличия клинических проявлений ишемической болезни сердца. Уровни холестерина ЛПНП >100 мг/дл (2,6 ммоль/л) и холестерина не-ЛПВП >130 мг/дл (3,4 ммоль/л) являются пороговыми при назначении терапии.

Имеется не много доказательств того, что риск, связанный с повышением холестерина ЛПНП, у гемодиализных пациентов соответствует таковому в общей популяции, но эффективность и безопасность лечения повышенного уровня холестерина ЛПНП при помощи ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы в этих группах идентичны [102, 103]. В общем, пороговые значения для назначения липолитической терапии основываются в первую очередь на рассмотрении соотношения риск–выгода. Терапия, снижающая ЛПНП, уменьшает риск развития коронарной патологии и инсульта и позволяет добиться благоприятного соотношения цена–результат [104–106]. Рекомендуемые пороговые значения основаны на терапевтической эффективности и соотносятся с принятыми на сегодняшний день стандартами экономической эффективности. На основании литературных данных у гемодиализных пациентов достигается выгодное с экономической точки зрения соотношение за счет снижения заболеваемости и соответственно – уровня последующей госпитализации [107–110]. Последнее, однако, требует подтверждения.

Рекомендация VII.2.7

А. Пациентам с холестерином ЛПНП = 100–129 мг/дл (2,6–3,4 ммоль/л) или триглицеридами

>180 мг/дл (2,0 ммоль/л) требуется терапевтическое изменение образа жизни, насколько это возможно.

(Уровень доказанности: C)

В. Пациентам с дислипидемией требуется изменение диеты, связанное с типом и количеством потребляемых жиров. Диета должна пересматриваться с годичным интервалом, если требуемый уровень липидов не достигается при сопутствующей лекарственной терапии.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации VII.2.7

Терапевтическое изменение образа жизни включает: (1) снижение потребления насыщенных жиров и холестерина, (2) повышение физической активности и (3) контроль веса [7]. Однако гемодиализные пациенты уже и без этого вынуждены придерживаться определенной диеты. Введение ограничений потребления насыщенных жирных кислот может создать трудности с питанием и повысить риск развития недостаточности питания. У части пациентов замещение насыщенных жиров ненасыщенными может быть эффективным, но отбираться такие пациенты должны с осторожностью [111]. Диеты, богатые полиненасыщенными жирными кислотами, основанные на рыбе (омега-3), повышают выведение богатых триглицеридами липопротеидов и снижают уровень липопротеидов после еды [112]. Эйкозапентаеновая кислота снижает остаточные липопротеиды плазмы и предупреждает *in vitro* перикисное окисление ЛПНП у диализных пациентов [113]. При отборе пациентов для диетотерапии клиницисты должны регулярно направлять больных к квалифицированным диетологам.

Пациенты на гемодиализе отличаются меньшей активностью в сравнении со здоровыми лицами, это различие более выражено у пожилых [114]. Имеется связь между физической активностью и статусом питания [114]. Физические упражнения могут, при условии переносимости и выполнения в течение длительного периода времени, уменьшить выраженность дислипидемии, а также повысить толерантность к глюкозе у отдельных пациентов [115–117]. Влияет ли уровень физической активности на смертность, неизвестно.

Контроль веса может применяться на ранних стадиях почечной недостаточности, но рискован при выраженной почечной недостаточности, поскольку может приводить к недостаточности питания. Оптимизация массы тела предпочтительна в сочетании с повышением физической активности. Из-за изменения композиции тела при уремии предпочтительна оптимизация, а не снижение массы тела. У гемодиализных пациентов в норме отмечается снижение соотношения подкожной жировой клетчатки и индекса массы тела (ИМТ) и повышение соотношения висцеральной жировой клетчатки и ИМТ [118]. Накопление висцеральной жировой клетчатки отмечается вне зависимости от ИМТ и ассоциировано с сывороточным уровнем триглицеридов [118]. Соотношение вес–рост является четким предиктором годичной смертности у мужчин и

женщин на гемодиализе. Обратное соотношение между уровнем смертности и процентным отношением вес–рост очень выражено у пациентов с меньшим, чем 50-персентильное, соотношением веса и роста [119]. Низкий показатель ИМТ связан с повышенным риском госпитализации и смертности. На каждую единицу повышения ИМТ свыше 27,5 и до 30 относительный риск смерти снижается на 30% [120, 121]. Важным может быть и то, что пациенты имеют избыточный вес, сохраняющийся в случае воспалительного состояния [122].

Рекомендация VII.2.8

А. Если через 3 месяца после терапевтического изменения образа жизни холестерин ЛПНП >100 мг/дл (2,6 ммоль/л), должно быть начато лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы.

(Уровень доказанности: C)

В. Если целевой уровень холестерина ЛПНП не достигнут после 6 недель лечения, доза ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы должна быть увеличена, а исследование липидного профиля должно быть проведено еще через 6 недель.

(Уровень доказанности: C)

С. Если целевое значение холестерина ЛПНП не достигнуто в результате изменения образа жизни и лечения оптимальными дозами ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должны быть рассмотрены дополнительные меры.

(Уровень доказанности: C)

Комментарии к рекомендации VII.2.8

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – наиболее эффективные медикаменты для снижения холестерина ЛПНП у гемодиализных пациентов [102, 103, 123] и должны рассматриваться в качестве препаратов первого ряда. Если холестерин ЛПНП остается >100 мг/дл (2,6 ммоль/л), несмотря на оптимальное лечение ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы, необходимо рассмотреть возможность назначения дополнительных препаратов, снижающих холестерин ЛПНП [124]. Никотиновая кислота и ее производные снижают холестерин ЛПНП на 5–25%, но вызывают такие побочные эффекты, как потливость, гипергликемия, раздражение верхних отделов пищеварительного тракта и гепатотоксичность [7]. Исследования, направленные на изучение эффективности никотиновой кислоты у гемодиализных пациентов, немногочисленны [125–127]. Секвестранты желчных кислот снижают холестерин ЛПНП на 15–30%. Они вызывают раздражение желудочно-кишечного тракта и запоры при ограничении приема жидкости и противопоказаны при дисбеталипопротеидемиях, в том числе при повышении триглицеридов >180 мг/дл (2 ммоль/л) [7]. С секвестрантами желчных кислот, возможно, связано дальнейшее повышение уровня триглицеридов, и поэтому они, как и никотиновая кислота, не являются предпочтительными у гемодиализных пациентов. Селламер-гидрохлорид – неабсорбируемый гидрогель перекрестно связанного поли (аллиламина гидрохлорида) – применяется в качестве фосфор-связывающе-

го препарата. Отмечено его кратковременное благоприятное воздействие на липидный профиль с 20–30% снижением холестерина ЛПНП и 5–18% повышением холестерина ЛПВП при отсутствии изменений концентрации триглицеридов, возможно вследствие связывания желчных кислот данным веществом [128–130].

Печеночные функциональные пробы должны проводиться с 6-недельными интервалами. Мониторинг СК обязателен только при развитии мышечных симптомов. При отсутствии исходного значения уровень креатин-киназы не всегда позволяет сделать заключение, поэтому миопатия должна диагностироваться клинически до лабораторной оценки. Дозировки ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы обычно соответствуют таковым в общей популяции.

Рекомендация VII.2.9

А. Пациенты с уровнем триглицеридов >180–499 мг/дл (2,0–5,7 ммоль/л) после 3-месячного терапевтического изменения образа жизни должны лечиться ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы для достижения холестерина не-ЛПВП <130 мг/дл.

(Уровень доказанности: С)

В. Пациенты с крайне высоким уровнем триглицеридов (≥ 500 мг/дл) должны лечиться фибратами в дозах, соответствующих степени снижения почечной функции.

(Уровень доказанности: С)

С. У пациентов с уровнем триглицеридов >800 мг/дл (9 ммоль/л), резистентных к любому вмешательству, необходимо рассмотреть возможность назначения рыбьего жира и/или перевод на низкомолекулярные гепарины в качестве антикоагулянтов в ходе диализа.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VII.2.9

Высокий уровень триглицеридов натощак (180–499 мг/дл) не рассматривается в качестве цели, на которую направлена терапия. Однако он является маркером повышенного риска коронарной патологии и поэтому требует лечения даже в отсутствии повышения холестерина ЛПНП [7]. Помимо оптимизации веса и повышения физической активности, необходимо начинать лекарственную терапию для достижения целевых значений холестерина не-ЛПВП. Наблюдения, свидетельствующие, что повышение уровня триглицеридов является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, позволяют предположить, что определенные богатые триглицеридами липопротеиды являются атерогенными [131, 132]. К ним можно отнести частично деградировавшие ЛПОНП, обычно называемые остаточными липопротеидами. Холестерин ЛПОНП может использоваться в качестве целевого показателя терапии. В рекомендациях АТР III (Third Adult Treatment Panel) сумма уровней холестерина ЛПНП + ЛПОНП (называемая холестерином не-ЛПВП, то есть разницей между содержанием общего холестерина и

холестерина ЛПВП) рассматривается как вторичный целевой показатель у пациентов с гипертриглицеридемией (180–499 мг/дл; 2,0–5,7 ммоль/л) [7]. Целевой уровень холестерина не-ЛПВП у пациентов с гипертриглицеридемией может быть установлен на уровне на 30 мг/дл выше холестерина ЛПНП, при условии что уровень холестерина ЛПОНП ≤ 30 мг/дл – нормальный. Поэтому целевой холестерин не-ЛПВП должен быть <130 мг/дл (3,4 ммоль/л). Этот целевой уровень ниже, чем ранее рекомендованные значения, но более эффективен для снижения риска осложнений атеросклероза [20, 133]. Показано, что холестерин не-ЛПВП был одним из самых мощных предикторов толщины интимы и меди при исследовании 897 гемодиализных пациентов с использованием многофакторного регрессионного анализа [134]. Холестерин не-ЛПВП также являлся предиктором атеросклероза аорты, определяемого по доплерэхографии при исследовании 205 гемодиализных пациентов [64]. Поэтому холестерин не-ЛПВП является независимым фактором, влияющим на толщину интимы и меди и эластичность (скорость распространения пульсовой волны) артериальной стенки [34, 134].

Фибраты эффективны для снижения сывороточного уровня триглицеридов и повышения холестерина ЛПВП. Наиболее частыми побочными реакциями являются миозит и рабдомиолиз [135]. Эти серьезные осложнения могут быть минимизированы при подборе дозы препарата в соответствии с почечной функцией [136, 137]. Гемфиброзил хорошо переносится, не токсичен и не накапливается в организме. Недавно показано, что гемфиброзил снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (по данным VA-HIT – большого исследования по вторичной профилактике), уменьшая уровень триглицеридов и повышая – холестерин ЛПВП при отсутствии воздействия на холестерин ЛПНП [138]. Однако гемфиброзил недоступен в некоторых европейских странах или даже противопоказан при почечной недостаточности и уровне креатинина >6 мг/дл и/или клиренсе креатинина <15 мл/мин. Хотя в рекомендациях АТР III выраженная почечная патология является абсолютным противопоказанием для назначения фибратов [7], наша рабочая группа считает (на основании некоторых публикаций [139–141]), что гемфиброзил может безопасно назначаться в дозах до 600 мг/сут. Чрезвычайно выраженная задержка в плазме фенофибриковой кислоты может наблюдаться и у гемодиализных пациентов, и у пациентов на перитонеальном диализе. Поэтому фенофибрат должен использоваться с большой осторожностью, если вообще его использование возможно [142].

В отчете АТР III не определяется точного целевого уровня повышения холестерина ЛПВП, но принимается, что лечение пациентов с изолированным снижением ЛПВП (<40 мг/дл; 1,0 ммоль/л) должно проводиться по схемам, разработанным для лиц с высоким риском сердечно-сосудистой патологии [7]. Низкий холестерин ЛПВП является выраженным независимым предиктором сердечно-сосудистой патологии [143]. В недавно опубликованных исследованиях показано, что ЛПВП в воспалительной среде изменяются до провоспалительных молекул [144], теряя способность защи-

щать ЛПНП от окисления в определенных условиях [145, 146]. Подобные находки получены и у гемодиализных пациентов [147]. Аполипопротеид А-I, основной структурный компонент ЛПВП, представлен в сыворотке в свободной форме [148, 149]. Очевидно, что состав и антиоксидантная способность ЛПВП у гемодиализных пациентов изменены [150]. Хотя клинические исследования позволяют предположить, что повышение ЛПВП снижает риск сердечно-сосудистой патологии, нет достаточных доказательств для определения целевого уровня ЛПВП в популяции больных с ХПН. Поэтому наша рабочая группа считает, что необходимы дальнейшие исследования ЛПВП и состояния воспаления для выработки рекомендаций относительно целевого уровня повышения ЛПВП.

Эйкозапентаноиновая кислота снижает плазменные уровни липидов [151–154] и остаточных липопротеидов и предотвращает *in vivo* перекисное окисление ЛПНП у диализных пациентов [113]. Только одно исследование противоречит этому, однако и в нем n-3-жирные кислоты из рыбьего жира не увеличивали клинический риск кровотечения, хотя вдвое увеличивали лабораторное время кровотечения [155]. Вспомогательная терапия низкомолекулярным гепарином в качестве антикоагулянта в ходе диализа (детальное рассмотрение – в рекомендации V.2), а также использование полисульфоновых или полиамидных высокопроницаемых диализаторов позволяют улучшить течение гипертриглицеридемии у некоторых, но не у всех пациентов [156–159]. Лечение ренальной анемии эритропоэтином у гемодиализных пациентов оказывает благоприятное воздействие на содержание липидов в плазме [160].

Рекомендация VII.2.10

А. Сочетания фибратов и ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы необходимо избегать из-за высокого риска развития рабдомиолиза.

(Уровень доказанности: В)

Комментарий к рекомендации VII.2.10

Ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы – эффективные и безопасные препараты для снижения холестерина ЛПНП [102, 103] и являются препаратами выбора. В редких случаях может встречаться миозит, особенно при назначении высоких доз и/или комбинации с фибратами. Данных относительно безопасности и эффективности такой комбинации у гемодиализных пациентов не имеется.

VII.3. ГИПЕРФОСФАТЕМИЯ И ПРОИЗВЕДЕНИЕ КАЛЬЦИЙ × ФОСФОР

Обследование 6407 пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью показало, что гиперфосфатемия, а также повышение производства кальций × фосфор (СахР) являются значимым фактором риска смерти [161]. Пациенты с сывороточным уровнем фосфатов >65 мг/дл (39%), с учетом влияния сопутствующей патологии, имели смертность, на 27% большую в сравнении с пациентами, у которых уровень

фосфатов составлял 2,5–6,5 мг/дл. Точно так же повышенное производство СахР (20% пациентов >72 мг²/дл²) было связано с повышением риска смерти на 34% в сравнении со случаями, когда этот показатель составлял 42–52 мг²/дл² [161].

Кальцификация сосудов

Большинство взрослых гемодиализных пациентов (65%) в возрасте от 29 до 72 лет при электронной пучковой компьютерной томографии имели признаки кальцификации коронарных артерий [162]. Эти данные подтверждаются другими наблюдениями, согласно которым около 90% молодых пациентов в возрасте от 20 до 30 лет имеют кальцификацию коронарных артерий, подтвержденную электронной компьютерной томографией [163–165]. Степень кальцификации практически удвоилась в процессе 18–24-месячного наблюдения [165]. Гиперфосфатемия [165–167] и повышение производства СахР [165] увеличивают риск кальцификации сосудов и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний [161]. В исследовании Block et al. [161] гиперфосфатемия являлась независимым фактором риска смерти даже после учета традиционных факторов риска и сопутствующих заболеваний. Уровень сывороточного фосфора был независимым фактором риска, сочетающимся с увеличением показателя интимы и меди сонных артерий [15].

Кальцификация сосудов и потребление кальция

Эластичность сосудистой стенки напрямую зависит от наличия и выраженности ее кальцификации. Факторами, сочетающимися с повышением ригидности артериальной стенки, являются возраст, длительность диализного лечения, фибриноген плазмы и дозировки препаратов кальция, применяемых в качестве фосфорсвязывающего средства [163]. В исследовании Goodman et al. [165] молодые диализные пациенты с кальцификацией коронарных артерий принимали приблизительно в 2 раза больше кальций-содержащих фосфорсвязывающих препаратов, чем те, у кого не выявлялось кальциевых депозитов.

Морфология коронарных бляшек

Остается открытым вопрос: отличается ли морфология коронарных повреждений у пациентов с уремией от таковой у пациентов без патологии почек. Количественная оценка показала, что у пациентов с патологией почек более выражено повышение плотности интимы и меди стенок пораженных коронарных артерий [168, 169]. Эти находки подтверждают предварительные наблюдения относительно поражения некоронарных сосудов [170]. У больных с ХПН имеется также более выраженная кальцификация бляшек, которая коррелирует со средним уровнем фосфора в сыворотке. Рентгеновский дифракционный анализ показал, что содержащиеся кальций депозиты представлены гидроксипатитом. Кроме того, бляшки интенсивно инфильтрированы активированными макрофагами, но не тучными клетками [168, 169].

Рекомендация VII.3

А. Сывороточные уровни кальция и фосфатов должны регулярно определяться в пробах крови, взятых непосредственно перед диализом.
(Уровень доказанности: С)

В. При повышении сывороточного уровня фосфата необходимо исключить рециркуляцию и пересмотреть продолжительность диализа.

(Уровень доказанности: С)

С. Целевой уровень сывороточного фосфора у диализных пациентов должен составлять 0,8–1,8 ммоль/л (2,5–5,5 мг/дл), чтобы производство СахР было нормальным (<55 мг²/дл²).

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.3

Снижение выживаемости и повышение уровня сердечно-сосудистой смертности у диализных пациентов связано с гиперфосфатемией и увеличением производства СахР. Гиперфосфатемия сочетается с повышением артериального давления, гиперкинетическим типом кровообращения, увеличением нагрузки на сердце и высоким стрессом растяжения артерий [191]. В повышении производства СахР задействованы многие факторы [172], и потому эта проблема требует комплексного подхода. Диетические меры не должны приводить к белковой недостаточности. Рекомендуемое потребление белков составляет 1,2 г/кг/сут, избыточное же потребление белка и фосфора не рекомендуется. Повышение эффективности фосфат-связывающих препаратов [173] и диализа являются мерами, позволяющими снизить концентрацию фосфата. Изменение вида лечения – с гемодиализа на гемодиализацию [174] – или более фундаментальные изменения, такие, как повышение частоты сеансов гемодиализа (ежедневный диализ) [175] или увеличение продолжительности диализа, могут быть более успешными [176]. Концентрация фосфата падает в ходе первого часа диализа и начинает повышаться после его окончания, достигая преддиализного уровня через 4 часа после диализа [177]. Поэтому изменение тактики лечения существенно не увеличивает выведение фосфата; тем не менее неадекватность диализа или рециркуляция крови в фистуле должны быть исключены. При существенном различии данных, полученных в разных популяциях, и отсутствии каких-либо интервенционных исследований целевой уровень сывороточного фосфата определить трудно. Принимая во внимание растущее число доказательств в пользу повышения риска смерти при повышении фосфатов, кальция и произведения СахР, можно считать, что целевой уровень фосфора плазмы крови должен быть как можно ближе к норме (0,8–1,5 ммоль/л; 2,5–4,6 мг/дл). При этом следует принимать во внимание соотношение риска и преимуществ при увеличении дозировки фосфор-связывающих препаратов, которое приводит к повышению сывороточного уровня кальция или алюминия, и/или финансовые соображения [178].

VII.4. ФАКТОРЫ РИСКА, ВЫЯВЛЯЮЩИЕСЯ ПРИ УРЕМИИ

Патогенез поражения сердечно-сосудистой системы у пациентов с хронической почечной недостаточностью гораздо более сложен, чем в общей популяции. На развитие сердечно-сосудистой патологии оказывают влияние и другие факторы, помимо традиционных, независимых факторов, таких, как курение, гипертензия, дислипидемия, возраст, наследственность. Среди так называемых «новых» факторов риска выделяют факторы, связанные с образом жизни, и факторы, характерные только для ХПН. К первым относятся ожирение, гиподинамия, атеросклеротическая диета; ко вторым – липопротеид(а) (ЛП(а)), гомоцистеин (Нсц), протромботические и провоспалительные факторы, изменение уровня гликемии натощак, признаки субклинического атеросклеротического поражения [7]. У гемодиализных пациентов отмечается множество таких факторов риска, называемых также нетрадиционными или неклассическими, связанных с развитием уремии [6]. В настоящее время они интенсивно изучаются в одномоментных и проспективных исследованиях по изучению сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. На некоторые из этих факторов нельзя повлиять и в ближайшее время не предвидится проведения исследований по их коррекции. По этим причинам трудно или, в некоторых условиях, невозможно разработать точные рекомендации относительно таких факторов риска. Однако, поскольку эти факторы, судя по всему, вносят определенный вклад в риск развития сосудистой патологии, их следует корректировать при терапии, направленной на снижение риска заболеваемости у отдельных пациентов. Присутствие этих факторов может изменять тактику лечения. Поэтому наша рабочая группа пришла к решению о том, что до выработки четких правил терапии следует включить в данный раздел «рекомендации» (в кавычках) по коррекции этих факторов.

VII.4.1. Липопротеид(а)

ЛП(а) – ЛПНП-подобная частица, содержащая аполипопротеид В-100 и высокополиморфный и гликозилированный аполипопротеид(а) (апо(а)) [179]. ЛП(а) – один из нескольких факторов риска, способствующих атерогенезу как на ранних, так и на поздних стадиях [180]. Проспективные исследования показали четкую связь ЛП(а) и коронарной патологии в общей популяции. Подгруппа генетически детерминированных изоформ ЛП(а), низкомолекулярный фенотип апо(а) изучаются как один из основных факторов риска на стадии выраженного стеноза в общей популяции [180, 181].

«Рекомендация» VII.4.1

А. ЛП(а) должен определяться у пациентов с ожидаемой большой продолжительностью жизни на почечной заместительной терапии с 6-месячными интервалами для оценки риска последующей сердечно-сосудистой патологии.
(Уровень доказанности: С)

В. У молодых пациентов с ожидаемой большой продолжительностью жизни на почечной

**заместительной терапии и уровнем ЛПп >30 мг/дл необходимо определять изоформу аро(а).
(Уровень доказанности: С)**

Комментарии к рекомендации VII.4.1

Для каждого пациента врач должен пытаться оценить продолжительность жизни на заместительной почечной терапии. Факторы риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции определяются один раз в десять лет.

Плазменная концентрация ЛПп

У гемодиализных пациентов в больших контролируемых исследованиях отмечалось существенное повышение уровня ЛПп [182–189]. В некоторых [190–194], хотя и не всех [195, 196] исследованиях плазменный уровень ЛПп проявлялся в качестве независимого фактора риска сердечно-сосудистой патологии. В большом проспективном исследовании была установлена связь концентрации ЛПп плазмы крови и сосудистой патологии [189]. Напротив, в другом проспективном исследовании не было выявлено различий концентрации ЛПп в группах выживших и умерших пациентов (412) с диабетом, лечившихся гемодиализом или перитонеальным диализом [197]. В недавно опубликованном проспективном исследовании ЛПп хотя и четко ассоциировался с риском общей сердечно-сосудистой смертности при однофакторном анализе, но терял свою значимость при многофакторном анализе [78].

Изоформы аро(а)

Повышение плазменного уровня ЛПп определяется только у пациентов, имеющих высокомолекулярные изоформы аро(а) [184], однако это не подтверждается другими авторами в разных этнических популяциях [185, 186]. Низкомолекулярные изоформы аро(а) являлись независимым и более значимым предиктором коронарной патологии при проспективном наблюдении более 400 пациентов в течение 5 лет [195]. Низкомолекулярные изоформы аро(а) также определяют риск развития сосудистой патологии в большом проспективном исследовании [198], а также степень атеросклероза сонных артерий [199]. Представляется, что плазменная концентрация ЛПп и размер аро(а) играют синергичную роль при выраженном атеросклерозе [200].

Фрагменты аро(а)

Свободные фрагменты аро(а) в плазме крови представляют лишь незначительную долю от общего уровня ЛПп [201, 202]. По данным одномоментного исследования при ультразвуковом обследовании не обнаружено связи между уровнем фрагментов аро(а) плазмы и выраженностью атеросклероза сонных артерий [203].

Причины повышения ЛПп

Воспаление и состав пищи оказывают влияние на метаболизм ЛПп и его плазменную концентрацию

[204, 205]. По неизвестным причинам воспаление влияет только на высокомолекулярные изоформы аро(а) [78].

Терапевтические аспекты

Кроме гормональной терапии с применением АСТН [206, 207], D-тироксина [208] и нандролона [93], не имеется эффективных мер для снижения плазменного уровня ЛПп у гемодиализных пациентов и в общей популяции. В двух небольших исследованиях описано снижение плазменного уровня ЛПп при использовании никотиновой кислоты у гемодиализных пациентов [126, 127]. В настоящее время нет результатов объемных интервенционных исследований применения такого лечения. Использование анаболических стероидов повышает гематокрит, но сопровождается развитием дислипидемии. Общее воздействие на сердечно-сосудистую систему у пациентов с нормальной функцией почек неблагоприятно, хотя плазменная концентрация ЛПп может снизиться.

VII.4.2. Протромботические и провоспалительные факторы

Фибриноген

Фибриноген – белок острой фазы, оказывающий воздействие на свертывание крови, ее реологические свойства, агрегацию тромбоцитов и изменения сосудистой стенки. Средние плазменные концентрации повышаются с возрастом, они выше у женщин, чем у мужчин и зависят от расы [209]. Сообщается о связи плазменного фибриногена с субклиническими формами атеросклероза в одномоментных исследованиях [209, 210]. По данным проспективных исследований повышение плазменного уровня фибриногена является независимым фактором риска сердечно-сосудистой патологии в общей популяции, а фибриноген патофизиологически связан с поражением сосудов [211, 212]. При мета-анализе отношение шансов развития сердечно-сосудистой патологии при сравнении верхней и нижней тертилей содержания фибриногена составило 2,3 (95% достоверность для интервала 1,9–2,8) [211]. После коррекции на другие факторы риска связь фибриногена плазмы и сосудистой патологии оставалась статистически достоверной. Фибриноген также идентифицирован в качестве предиктора повторного развития клинических эпизодов, связанных с сосудистой патологией, и инфарктов миокарда в проспективных исследованиях [209, 213]. Показана связь концентрации фибриногена с выраженностью кальцификации коронарных артерий по данным EBCT [214]. Сведения о связи полиморфизма β-фибриногена G/A-455 с проявлениями сосудистой патологии противоречивы [215, 216]. Терапевтические меры, направленные исключительно на изолированное снижение уровня фибриногена, отсутствуют. Такие известные меры, оказывающие влияние на всю сердечно-сосудистую систему, как снижение массы тела, физические упражнения, отказ от курения, бензафибрат [209, 217], также понижают и уровень фибриногена. По данным исследования Benzafibrate Infarction Prevention (BIP) при лечении бензафиб-

ратом пациентов с коронарной патологией отмечалось снижение уровня фибриногена на 11% [217]. Уменьшение частоты кардиоваскулярных событий в BenaZafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (BECAIT), которое не зависело от снижения холестерина ЛПНП, может отчасти объясняться снижением плазменного уровня фибриногена [218].

«Рекомендация» VII.4.2

А. Определение фибриногена плазмы как маркера повреждения миокарда и активации острофазового ответа рекомендуется с 6-месячными интервалами для оценки риска сердечно-сосудистой патологии.

(Уровень доказанности: С)

В. Необходимо настоятельно рекомендовать отказ от курения пациентам с уровнем фибриногена плазмы >3 мг/дл для его снижения.

(Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VII.4.2

Заметное повышение уровня фибриногена плазмы у больных на диализе отмечено во многих исследованиях [78, 196, 197, 219–225]. Полиморфизм β-фибриногена G/A-455 существенно не повышал плазменный фибриноген у 312 пациентов [85]. Причины повышения уровня фибриногена связаны, скорее всего, с воспалением [219, 226]. Уровень фибриногена коррелирует с уровнями интерлейкина-6 и активностью VII фактора свертывания, а также уровнем фрагмента протромбина F1+2 – маркера коагуляционной активности [227]. Связь уровня фибриногена с ЗКА изучена в нескольких одномоментных исследованиях и исследованиях случай–контроль, результаты которых противоречивы [195, 196, 219, 223]. Точно так же противоречивые результаты получены в проспективных исследованиях [78, 196, 197]. В первых двух исследованиях фибриноген идентифицирован как независимый предиктор смертности от сердечно-сосудистой патологии и других причин у пациентов с и без диабета на гемодиализе [196, 197], в то время как во втором исследовании такой зависимости не выявлено [78]. Уровень фибриногена не коррелировал со скоростью распространения пульсовой волны в разных сосудистых бассейнах, которая является маркером артериосклероза [255]. С другой стороны, фибриноген был связан с высокой частотой рестеноза коронарных артерий при ангиографии у пациентов на гемодиализе и перитонеальном диализе [228]. Эффективные терапевтические меры для снижения уровня фибриногена у гемодиализных пациентов неизвестны. Имеются данные, что в общей популяции содержание фибриногена снижается при использовании безафибрата [218]. Определение фибриногена недорого (сравнимо со стоимостью типичного липидного профиля). Резонно также исследование уровня фибриногена у пациентов группы высокого риска при уремии для интенсификации усилий по коррекции других факторов риска.

Окислительный стресс

Гемодиализные пациенты подвержены более выраженному окислительному стрессу, который рассматривается как фундаментальный фактор патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний [229–231]. Окислительный стресс более выражен у пациентов с сердечно-сосудистой патологией в сравнении с теми, у кого таких заболеваний нет [232, 233]. Хотя имеются четкие доказательства того, что пациенты с сопутствующей патологией отличаются нарушением баланса продукции оксидантов и антиоксидантной защиты, нет согласия относительно того, какие компоненты изменяются на молекулярном уровне (липиды, белки, конечные продукты неферментативного гликозилирования (КПГ)). Кроме того, продукция свободных радикалов часто локальна и преходяща.

Окисление и карбоксилирование липопротеидов или аполипопротеида В, модификация липопротеидов под воздействием КПГ, например, может повышать их атерогенность. До сих пор не проводилось клинических исследований для определения того, могут ли медикаментозное воздействие на состав липопротеидов или модификация аполипопротеидов изменить частоту сердечно-сосудистых заболеваний.

Причины окислительного стресса

Способность диализных мембран индуцировать окислительную активность лейкоцитов может вносить вклад в окислительный стресс (более детальное рассмотрение – см. рекомендации III.1 и III.2). Помимо возможных эндогенных (например, ангиотензин II) и экзогенных причин, в развитии окислительного стресса вовлечены многие факторы, которые еще будут идентифицированы в будущем. Общая антиоксидантная способность у гемодиализных пациентов повышена [234, 235], однако истощение ключевых антиоксидантов может приводить к усилению атерогенеза. Остается неясным, является ли процедура гемодиализа сама по себе причиной усиления базального окислительного стресса [52, 236–241], но диализные мембраны могут играть определенную роль [236, 242].

Терапевтическая стратегия для снижения выраженности окислительного стресса

Терапевтические подходы направлены на снижение воспалительной активации клеток и на удаление медиаторов воспаления или поддержание общей антиоксидантной активности. Концепции использования сорбентов в гемодиализе или сорбционного регенерирования ультрафильтра для производства замещающей жидкости рассмотрены в рекомендациях III.1 и IV.1. Поиски новых экстракорпоральных методов продолжают, однако ни одна из предложенных концепций, таких, как гемолиподиализ [243], не исследована на достаточном количестве пациентов. Диализ с целлюлозными мембранами, покрытыми витамином E, позволяет снизить содержание маркеров окислительного стресса в сыворотке крови [244, 245], предупредить дисфункцию эндотелия и снизить частоту кальцификации аорты по данным компьютерной томографии (более

детальное рассмотрение – в рекомендации III.2). В большинстве исследований, демонстрирующих преимущества мембран, покрытых витамином E, они сравниваются с купрофаном – мембраной, обладающей выраженной способностью к активации комплемента и лейкоцитов. Кинетика катализируемого медью окисления ЛПНП отличается пролонгированной фазой задержки формирования конъюгированных диенов у пациентов, леченных витамином E перорально (500 мг в день) [246, 247]. ЛПНП, богатые малоновым альдегидом, удаляются из циркуляции медленнее, чем ЛПНП здоровых субъектов. Пероральное назначение витамина E (500 мг в день) улучшает клиренс ЛПНП и снижает ЛПНП, содержащие малоновый альдегид [248]. Назначение витамина E (800 мг в день) или плацебо 196 пациентам с сердечно-сосудистой патологией на период в среднем 519 дней снижало суммарную частоту развития сердечно-сосудистых эпизодов и инфарктов миокарда, но не общую сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность [249].

Хотя антиоксидантная терапия в будущем может стать одним из направлений снижения частоты сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности, а гемодиализные пациенты, такие, как в Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE), могут быть более чувствительны к витамину E и другим антиоксидантам, чем пациенты с нормальной функцией почек [250], наша рабочая группа после изучения литературных данных не готова на сегодняшний день давать специфические рекомендации по антиоксидантной терапии.

Продукты метаболизма

Асимметричный диметиларгинин. Асимметричный диметиларгинин (АДМА) – эндогенный ингибитор эндотелиальной синтетазы оксида азота (NO) [251]. АДМА разлагается ферментом диметил-аргинин-диметил-аминогидралазой (DDAH), который гидролизует АДМА до L-цитрулина и диметиламина [252]. Активность DDAH снижается под воздействием окисленных ЛПНП и фактора некроза опухоли альфа *in vitro*, что приводит к повышению АДМА.

АДМА и ее лечение гемодиализом. Концентрация АДМА у пациентов с терминальной ХПН повышена, отчасти вследствие того, что он экскретируется почками [253, 254]. Преддиализные концентрации АДМА в 6 раз превышают таковые у здоровых субъектов [255]. Концентрации в этом диапазоне (до 10 $\mu\text{моль/л}$) ингибируют сосудистую выработку оксида азота NO-синтетазой в присутствии L-аргинина. АДМА – небольшая молекула с молекулярной массой 202 Да, его концентрация существенно снижается в ходе 5-часового диализа [255, 256].

АДМА и сердечно-сосудистые заболевания. АДМА существенно выше у пациентов с проявлениями атеросклероза в сравнении с пациентами без атеросклеротической патологии [255]. АДМА – независимый предиктор толщины интимы и меди, а также площади просвета сонных артерий и общего индекса выраженности атеросклероза. АДМА был также наиболее значимым предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности у 255 пациентов с терминальной ХПН [257]. Снижение выработки NO, вторичное по отношению к

накоплению АДМА, может быть новым важным патогенетическим фактором развития атеросклероза при хронической почечной недостаточности [258].

Конечные продукты неферментативного гликозилирования

Данные в общей популяции. КПП – гетерогенное семейство известных и неизвестных химически активных веществ. Они формируются в ходе неферментативного гликозилирования и окисления белков [259]. Некоторые вещества, структурно характеризующиеся как КПП, присутствуют *in vivo* в свободных и связанных с белками формах: это пентозидин, карбоксиметиллизин, имидазолон и пирралин [259]. КПП локализируются в атероматозных артериях пациентов с диабетом и без него [260]. Однако не имеется наблюдательных или интервенционных исследований, в которых бы изучалось соотношение КПП и ЗКА или воздействие снижения КПП на ЗКА в общей популяции. Поэтому клиническая значимость измерения КПП или терапевтических мер не может быть на данный момент определена.

Данные в популяции нефрологических пациентов. У пациентов с уремией в контролируемых исследованиях различными методиками определяется существенное повышение сывороточной и тканевой концентрации КПП [261–263]. Показано, что такое повышение коррелирует как со снижением почечного клиренса, так и с наличием окислительного и карбонильного стресса [261]. Однако связано ли повышение концентрации с усилением выработки или снижением метаболизма КПП, остается неясным.

Накопление КПП показано у пациентов с уремией без диабета [264–268] и с диабетом [264–267]. Единственное патогистологическое исследование показало присутствие КПП в клубочках, почечных артериях и канальцевых клетках у пациентов с диабетом, в то время как у пациентов без диабета КПП обнаруживались в основном в канальцах [266]. Однако нет исследований, в которых было бы показано непосредственное влияние КПП на прогрессирование почечного и сосудистого процесса у пациентов с уремией. Помимо витамина B₆ и высокопоточного диализа, не имеется мероприятий для эффективного снижения КПП у пациентов с уремией. Представляется, что аминоксидин не является средством для снижения КПП при хронической почечной недостаточности [269–271]. Диализные мембраны из разных материалов по-разному влияют на содержание высоко- и низкомолекулярных КПП [263] (см. рекомендацию III.1).

Данные по влиянию КПП на краткосрочную выживаемость (32 месяца) у гемодиализных пациентов противоречивы. Пациенты с повышенным содержанием КПП, определяемым по карбоксиметиллизину и общей КПП-флуоресценции, отличались лучшей выживаемостью в сравнении с пациентами с более низким содержанием КПП [272].

VII.4.3. Гомоцистеин

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, синтезирующаяся в результате деметилирования аминокислоты метионина, поступающей с пищей [273].

Нормальный уровень плазменной концентрации общего Нсу натошак составляет <14 $\mu\text{моль/л}$. Повышение плазменного уровня тНсу – выраженный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний в общей популяции [273]. Результаты мета-анализа, включающего в основном первичные ретроспективные обсервационные исследования, позволили заключить, что повышение Нсу на каждое 5 $\mu\text{моль/л}$ сопровождается повышением риска развития сердечно-сосудистой патологии на >50% [274]. Некоторые [275–278], но не все [279, 280] проспективные исследования подтвердили такую зависимость. Соотношение уровня Нсу натошак и смертности выявлено у пациентов с острой сосудистой патологией [281]. Гипергомоцистеинемия также сочетается с повышенным риском венозного тромбоза [282]. Гомозиготность по локусу C-677-T метилентетрагидрофолат-редуктазы (MTHFR) связана с повышенным содержанием Нсу натошак, но данная мутация не сочетается с ростом частоты сосудистой патологии в общей популяции [283, 284]. В общей популяции назначение 0,5–5 мг фолиевой кислоты и ~0,5 мг в день витамина B_{12} позволяет снизить концентрацию Нсу в крови на четверть или треть (например, с 12 до 8–9 $\mu\text{моль/л}$) [285]. Эффективна ли такая терапия для предупреждения развития сердечно-сосудистой патологии, неизвестно.

«Рекомендация» VII.4.3

А. Терапия фолатами должна назначаться для снижения общего плазменного уровня Нсу. Терапия фолатами всегда должна комбинироваться с назначением витаминов B_6 и B_{12} . (Уровень доказанности: С)

Комментарии к рекомендации VII.4.3

Концентрация Нсу плазмы натошак повышена у 80% гемодиализных пациентов [195, 286, 287], поэтому скрининг Нсу не является обязательным до назначения терапии фолиевой кислотой. Концентрации Нсу выше у пациентов, гомозиготных по генотипу термоллабильной MTHFR [288]. Предполагается, что этиология гипергомоцистеинемии определяется комбинацией снижения плазменного клиренса Нсу, наблюдающегося при почечной недостаточности [289], генетических факторов и факторов, связанных с диализом [290]. Уровень Нсу натошак коррелировал с выраженностью сосудистой патологии в двух одномоментных исследованиях [287] и с частотой тромбоза сосудистого доступа в одном исследовании [195, 291]. В двух проспективных исследованиях показана независимая связь повышенной концентрации Нсу натошак с развитием сосудистой патологии в смешанных группах пациентов на гемо- и перитонеальном диализе [292, 293]. В одном исследовании показана корреляция Нсу и ТИМ [16]. Данные о связи генотипа MTHFR и сосудистой патологии у гемодиализных пациентов нет. Однако в проспективном контролируемом исследовании пациенты с Нсу <24 $\mu\text{моль/л}$ (среднее значение) отличались существенно меньшей 4-летней выживаемостью в сравнении с пациентами, у которых Нсу был выше среднего уровня. Эти неожиданные результаты объяснялись более частой недостаточностью питания в группе с более низ-

ким Нсу [294]. Другое исследование не выявило связи уровня Нсу и атеросклероза у женщин [295].

Назначение фолиевой кислоты в фармакологических дозах (2,5–15 мг в день) позволяет снизить концентрацию Нсу плазмы на 30–40% [296–299]. Использование фолиевой кислоты по 10–15 мг в день существенно не повышает эффективность лечения в сравнении с дозировкой 5 мг в день [277, 300]. Недавно показано, что использование 5-метилтетрагидрофолата или фолиевой кислоты приводит к более выраженному снижению уровня Нсу натошак [299], однако этот факт не подтверждается в других исследованиях [301, 302–304]. Ни серин, ни бетаин существенно не изменяют уровень Нсу [305, 306]. Назначение пиридоксина (300 мг в день) не оказывало воздействия на уровень тНсу в смешанной группе пациентов на гемо- и перитонеальном диализе [307].

Лечение фолиевой кислотой в высоких дозах позволяет снизить, но не нормализовать уровень гомоцистеина у гемодиализных пациентов. Эффективно ли снижение уровня гомоцистеина в смысле снижения сердечно-сосудистой заболеваемости, неизвестно. Эффекта от лечения фолиевой кислотой по 5 мг в день у 54 пациентов в течение 52 недель по данным показателя ригидности сонных артерий отмечено не было [308]. Фолиевая кислота – препарат недорогой, а лечение не связано с побочными эффектами (хотя данные долгосрочных наблюдений ограничены) [299]. Поскольку нефрологические пациенты отличаются высоким риском развития сердечно-сосудистой патологии, рабочая группа склоняется к тому, что польза от лечения перевешивает его риск, и потому лечение фолатами может быть рекомендовано в отдельных случаях. Принимая во внимание гематологические, неврологические и иммунологические проблемы [269], терапию фолатами необходимо сочетать с назначением витамина B_{12} (1 мг в день) и B_6 (50 мг в день) [309]. Необходимо отметить, что требуются рандомизированные контролируемые исследования для подтверждения эффективности терапии фолатами в профилактике сердечно-сосудистой патологии у гемодиализных пациентов. Изменяется ли склонность пациентов следовать назначениям при увеличении числа принимаемых таблеток, остается только предполагать.

VII.5. Состояние микровоспаления

Считается, что воспаление играет основную роль в патогенезе атеросклероза и связанных с ним заболеваний [310]. Множество новых сывороточных маркеров являются потенциально полезными инструментами для количественной оценки степени активации острой фазы воспаления у относительно здоровых субъектов [311]. В качестве метода предсказания риска подобной патологии предложено определение уровней маркеров воспаления, таких, как С-реактивный белок (СРБ) [312]. Повышенный СРБ – предиктор коронарной патологии в общей популяции [313]. Семейные и генетические детерминанты влияют на системные маркеры воспаления, включая СРБ, альбумин и число лейкоцитов [314]. Наследование этих трех детерминант вполне реально, достигает 35–40%-ной вариабельности при исследованиях в общей популяции. У гемодиализных пациентов

сывороточный СРБ в 5–10 раз выше, чем у здоровых субъектов, что обусловлено множеством факторов [315]. Другой маркер, прокальцитонин, может использоваться как дополнительный фактор при определении результатов лечения по данным одного исследования [315], но служит в основном средством для разграничения воспаления и инфекции по данным других исследований [316, 317].

Рекомендация VII.5.1

А. Определение С-реактивного белка должно быть включено в стандартный набор лабораторных тестов для оценки риска и стратификации у стабильных пациентов. Измерение должно производиться не реже 1 раза в 3 месяца.

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.5.1

СРБ, определенный за годы до острого ишемического эпизода, является независимым предиктором будущего риска у гемодиализных пациентов [78, 318, 319].

Корреляция с другими белками острой фазы

Другие негативные и позитивные реактанты острой фазы, такие, как альбумин, фибриноген, аполипопротеид А-I и ЛППа, коррелируют с СРБ и интерлейкином-6, многие из этих белков могут быть дополнительными предикторами и/или причинами высокого риска сердечно-сосудистой патологии [78, 219, 320]. Другие белки острой фазы, такие, как ингибитор-1 пламиногенного активатора, независимо коррелируют с ИМТ, триглицеридами и ЛППа при пошаговом регрессионном анализе [321].

Возможное лечение

СРБ может быть более чувствительным индикатором заболеваемости, чем другие белки острой фазы, включая альбумин. Экстраполируя данные, касающиеся относительно здоровых субъектов, можно предположить, что аспирин, помимо антитромботического эффекта или способности ингибировать ГМГ-КоА-редуктазу, в дополнение к его липолитическому воздействию способен модифицировать воспалительный ответ [322]. Имеются также доказательства воздействия ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы на предупреждение повторного инфаркта миокарда вследствие их противовоспалительного эффекта [108–110].

Другие предикторы

Наличие воспаления создает резистентность к эритропоэтину, а СРБ может быть предиктором необходимой дозы эритропоэтина [323]. СРБ позволяет предсказать частоту последующих госпитализаций [107].

Рекомендация VII.5.2

А. Пациенты с СРБ >8 мг/л должны обследоваться на предмет наличия бессимптомной ин-

фекции сосудистого доступа, парадонтита или любой другой малоактивной инфекции.

(Уровень доказанности: В)

В. При повышении СРБ >8 мг/л необходимо рассмотреть проблемы биосовместимости диализных мембран и качества диализной жидкости (см. разделы III и IV).

(Уровень доказанности: В)

Комментарии к рекомендации VII.5.2

Представляется, что причины повышения СРБ множественны по происхождению и определяются эндогенными и экзогенными стимулирующими факторами (см. выше).

Причины повышения СРБ

Процедура диализа. Процедура диализа сама по себе отчасти приводит к возникновению воспалительной реакции у гемодиализных пациентов [324]. Липополисахарид при контаминации диализата стимулирует клетки крови с последующей продукцией цитокинов и запуском воспалительной реакции. Повышенный уровень интерлейкина-6 является предиктором общей и сердечно-сосудистой смертности [94].

Влияние мембран. Диализ с использованием активирующей комплемент целлюлозной мембраны приводит к повышению плазменного уровня интерлейкина-6 к концу диализа с повышением уровня СРБ через 24 часа после начала сеанса диализа. Такое повышение не провоцируется большинством биосовместимых мембран [325]. Гемодиализ на полиамидной мембране снижает (но не нормализует) СРБ в большей степени, чем на поликарбонатной или купрофановой мембранах [326].

Диализат. Использование сверхчистого диализата позволяет снизить уровень СРБ плазмы в сравнении с обычным диализом [327].

Сосудистый доступ. Сосудистый доступ также может быть кандидатом в факторы, поддерживающие хроническую стимуляцию продукции СРБ. Наличие артериовенозных протезов связано с низким уровнем альбумина [328]. Желательно не только проверять проходимость фистул, но и наличие тромбов в протезах.

Другие эндогенные факторы. В настоящее время получены неопровержимые доказательства того, что гемодиализные пациенты подвержены оксидативному стрессу [229, 231]. Окислительный стресс инициируется генерацией свободных радикалов преимущественно в тканях, а также, возможно, в системе циркуляции. Наиболее значимые и на сегодняшний день хорошо исследованные O_2 -стимулирующие белки – модифицированные липопропротеиды, прежде всего – окисленные ЛПНП. Схожая и сопоставимая воспалительная среда создается высокими концентрациями КПП или Нсу. Оба стимулятора, охЛПНП и КПП, – мощные генераторы свободных кислородных радикалов *in vitro* через NADP/NADPH-зависимый механизм. Оксидативный или кар-

бонильный стресс может стимулировать клетки и эндотелий в отношении продукции интерлейкина-6, который в свою очередь активизирует выработку в печени СРБ и других белков острой фазы, таких, как фибриноген или ЛПА.

Список литературы

- Causes of death.USRDS. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S107–S117 (C)
- The USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study: Wave 2. United States Renal Data System. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: S67–S85 (C)
- Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med* 1998; 339: 799–805 (C)
- Chantrel F, Enache I, Bouillier M *et al.* Abysmal prognosis of patients with type 2 diabetes entering dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 129–136 (B)
- Holey RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S112–S119 (B)
- Parfrey PS, Holely RN. The clinical epidemiology of cardiac disease in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1606–1615 (C)
- Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2486–2497 (C)
- Pyorala K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300–1331 (C)
- Pyorala K, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. European recommendations revised and reinforced. *Eur Heart J* 1998; 19: 1413–1415 (C)
- Farias MA, McClellan W, Soucie JM, Mitch WE. A prospective comparison of methods for determining if cardiovascular disease is a predictor of mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 382–388 (B)
- Wu MS, Yu CC, Yang CW *et al.* Poor pre-dialysis glycaemic control is a predictor of mortality in type II diabetic patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2105–2110 (B)
- Rostand SG, Kirk KA, Rutsky EA. Relationship of coronary risk factors to hemodialysis-associated ischemic heart disease. *Kidney Int* 1982; 22: 304–308 (B)
- Malatino LS, Benedetto HA, Mallamaci H *et al.* Smoking, blood pressure and serum albumin are major determinants of carotid atherosclerosis in dialysis patients. CREED Investigators. Cardiovascular Risk Extended Evaluation in Dialysis patients. *J Nephrol* 1999; 12: 256–260 (B)
- Biesenbach G, Zazgornik J. Influence of smoking on the survival rate of diabetic patients requiring hemodialysis. *Diabetes Care* 1996; 19: 625–628 (B)
- Kawagishi T, Nishizawa Y, Konishi T *et al.* High-resolution B-mode ultrasonography in evaluation of atherosclerosis in uremia. *Kidney Int* 1995; 48: 820–826 (B)
- Sakurabayashi T, Hujimoto M, Takaesu Y *et al.* Association between plasma homocysteine concentration and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Jpn Circ J* 1999; 63: 692–696 (B)
- Lindner A, Charra B, Sherrard DJ, Scribner BH. Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 1974; 290: 697–701 (B)
- Kasiske BL. Hyperlipidemia in patients with chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S142–S156 (C)
- Brunzell JD, Albers JJ, Haas LB *et al.* Prevalence of serum lipid abnormalities in chronic hemodialysis. *Metabolism* 1977; 26: 903–910 (B)
- Pedro BJ, Senti M, Rubies PJ, Pelegri A, Romero R. When to treat dyslipidaemia of patients with chronic renal failure on haemodialysis? A need to define specific guidelines. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 308–313 (B)
- Lacour B, Roullet JB, Beyne P *et al.* Comparison of several atherogenicity indices by the analysis of serum lipoprotein composition in patients with chronic renal failure with or without haemodialysis, and in renal transplant patients. *J Clin Chem Clin Biochem* 1985; 23: 805–810 (B)
- Cheung AK, Wu LL, Kablitz C, Leypoldt JK. Atherogenic lipids and lipoproteins in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1993; 22: 271–276 (B)
- Rapoport J, Aviram M, Chaimovitz C, Brook JG. Defective high-density lipoprotein composition in patients on chronic hemodialysis. A possible mechanism for accelerated atherosclerosis. *N Engl J Med* 1978; 299: 1326–1329 (B)
- Rubies-Prat J, Espinel E, Joven J, Ras MR, Pira L. High-density lipoprotein cholesterol subfractions in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1987; 9: 60–65 (B)
- Atger V, Duval H, Frommherz K, Drucke T, Lacour B. Anomalies in composition of uremic lipoproteins isolated by gradient ultracentrifugation: relative enrichment of HDL in apolipoprotein C-III at the expense of apolipoprotein A-I. *Atherosclerosis* 1988; 74: 75–83 (B)
- Joven J, Rubies-Prat J, Espinel E *et al.* Apoprotein A-I and high density lipoprotein subfractions in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Nephron* 1985; 40: 451–454 (B)
- Parsy D, Dracon M, Cachera C *et al.* Lipoprotein abnormalities in chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1988; 3: 51–56 (B)
- Senti M, Romero R, Pedro BJ *et al.* Lipoprotein abnormalities in hyperlipidemic and normolipidemic men on hemodialysis with chronic renal failure. *Kidney Int* 1992; 41: 1394–1399 (B)
- Joven J, Vilella E, Ahmad S, Cheung MC, Brunzell JD. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 43: 410–418 (B)
- Attman PO, Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia – relation to renal function and dialysis. *Nephron* 1991; 57: 401–410 (B)
- Oi K, Hirano T, Sakai S, Kawaguchi Y, Hosoya T. Role of hepatic lipase in intermediate-density lipoprotein and small, dense low-density lipoprotein formation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 71]: S227–S228 (B)
- Attman PO, Samuelsson O, Alaupovic P. Lipoprotein metabolism and renal failure. *Am J Kidney Dis* 1993; 21: 573–592 (C)
- Oda H, Keane WF. Lipid abnormalities in end stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 [Suppl 1]: 45–49 (C)
- Deighan CJ, Caslake MJ, McConnell M, Boulton-Jones JM, Packard CJ. Atherogenic lipoprotein phenotype in end-stage renal failure: origin and extent of small dense low-density lipoprotein formation. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 852–862 (B)
- Quaschnig T, Schomig M, Keller M *et al.* Non-insulin-dependent diabetes mellitus and hypertriglyceridemia impair lipoprotein metabolism in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 332–341 (B)
- Rajman I, Harper L, McPake D, Kendall MJ, Wheeler DC. Low-density lipoprotein subfraction profiles in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2281–2287 (B)
- O'Neal D, Lee P, Murphy B, Best J. Low-density lipoprotein particle size distribution in end-stage renal disease treated with hemodialysis or peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 84–91 (B)
- Ambrosch A, Domroese U, Westphal S *et al.* Compositional and functional changes of low-density lipoprotein during hemodialysis in patients with ESRD. *Kidney Int* 1998; 54: 608–617 (B)
- Attman PO, Samuelsson OG, Moberly J *et al.* Apolipoprotein B-containing lipoproteins in renal failure: the relation to mode of dialysis. *Kidney Int* 1999; 55: 1536–1542 (B)
- Wakabayashi Y, Okubo M, Shimada H *et al.* Decreased VLDL apoprotein CII/apoprotein CIII ratio may be seen in both normotriglyceridemic and hypertriglyceridemic patients on chronic hemodialysis treatment. *Metabolism* 1987; 36: 815–820 (B)
- Kandoussi AM, Hogue V, Parra HJ *et al.* Apolipoprotein AI and apolipoprotein B containing particle analysis in normolipidemic hemodialyzed patients: evidence of free apolipoprotein E. *Am J Nephrol* 1996; 16: 287–292 (B)
- Weintraub M, Burstein A, Rassin T *et al.* Severe defect in clearing postprandial chylomicron remnants in dialysis patients. *Kidney Int* 1992; 42: 1247–1252 (B)

43. Stampfer MJ, Krauss RM, Ma J *et al.* A prospective study of triglyceride level, low-density lipoprotein particle diameter, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 882–888 (A)
44. Gardner CD, Hortmann SP, Krauss RM. Association of small low-density lipoprotein particles with the incidence of coronary artery disease in men and women. *J Am Med Assoc* 1996; 276: 875–881 (B)
45. Griffin BA, Freeman DJ, Tait GW *et al.* Role of plasma triglyceride in the regulation of plasma low density lipoprotein (LDL) subfractions: relative contribution of small, dense LDL to coronary heart disease risk. *Atherosclerosis* 1994; 106: 241–253 (B)
46. Austin MA, Mykkanen L, Kuusisto J *et al.* Prospective study of small LDLs as a risk factor for non-insulin dependent diabetes mellitus in elderly men and women. *Circulation* 1995; 92: 1770–1778 (B)
47. Austin MA, King MC, Vranizan KM, Krauss RM. Atherogenic lipoprotein phenotype. A proposed genetic marker for coronary heart disease risk. *Circulation* 1990; 82: 495–506 (C)
48. Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. The metabolic syndrome, LDL particle size, and atherosclerosis: the Atherosclerosis and Insulin Resistance (AIR) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2140–2147 (B)
49. Arnadottir M, Thysell H, Dallongeville J, Fruchart JC, Nilsson-Ehle P. Evidence that reduced lipoprotein lipase activity is not a primary pathogenetic factor for hypertriglyceridemia in renal failure. *Kidney Int* 1995; 48: 779–784 (B)
50. Applebaum-Bowden D, Goldberg AP, Hazzard WR *et al.* Post-heparin plasma triglyceride lipases in chronic hemodialysis: evidence for a role for hepatic lipase in lipoprotein metabolism. *Metabolism* 1979; 28: 917–924 (B)
51. Lucchi L, Banni S, Botti B *et al.* Conjugated diene fatty acids in patients with chronic renal failure: evidence of increased lipid peroxidation? *Nephron* 1993; 65: 401–409 (B)
52. Schettler V, Wieland E, Verwiebe R *et al.* Plasma lipids are not oxidized during hemodialysis. *Nephron* 1994; 67: 42–47 (B)
53. Hsia SL, Perez GO, Mendez AJ *et al.* Defect in cholesterol transport in patients receiving maintenance hemodialysis. *J Lab Clin Med* 1985; 106: 53–61 (B)
54. Bories PC, Subbiah PV, Bagdade JD. Lecithin: cholesterol acyltransferase activity in dialyzed and undialyzed chronic uremic patients. *Nephron* 1982; 32: 22–27 (B)
55. Jung K, Neumann R, Precht K, Nugel E, Scholz D. Lecithin: cholesterol acyltransferase activity, HDL-cholesterol and apolipoprotein A in serum of patients undergoing chronic haemodialysis. *Enzyme* 1980; 25: 273–275 (B)
56. Mendez AJ, Perez GO, Hsia SL. Defect in cholesteryl ester transport in serum of patients with uremia receiving maintenance hemodialysis: increased inhibitor activity for cholesteryl ester transfer. *J Lab Clin Med* 1988; 111: 677–683 (B)
57. Horkko S, Huttunen K, Kesaniemi YA. Decreased clearance of low-density lipoprotein in uremic patients under dialysis treatment. *Kidney Int* 1995; 47: 1732–1740 (B)
58. Nigon F, Lesnik P, Rouis M, Chapman MJ. Discrete subspecies of human low density lipoproteins are heterogeneous in their interaction with the cellular LDL receptor. *J Lipid Res* 1991; 32: 1741–1753 (B)
59. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP *et al.* Enhanced susceptibility to *in vitro* oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 298–306 (B)
60. Packard CJ, Shepherd J. Lipoprotein heterogeneity and apolipoprotein B metabolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3542–3556 (B)
61. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis* 1996; 124: 261–271 (B)
62. Oda H, Yorioka N, Okushin S *et al.* Remnant-like particle cholesterol may indicate atherogenic risk in patients on chronic hemodialysis. *Nephron* 1997; 76: 7–14 (B)
63. Nestel PJ, Fidge NH, Tan MH. Increased lipoprotein-remnant formation in chronic renal failure. *N Engl J Med* 1982; 307: 329–333 (B)
64. Shoji T, Nishizawa Y, Kawagishi T *et al.* Intermediate-density lipoprotein as an independent risk factor for aortic atherosclerosis in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1277–1284 (B)
65. Nishizawa Y, Shoji T, Emoto M *et al.* Reduction of intermediate density lipoprotein by pravastatin in hemo- and peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 1995; 43: 268–277 (B)
66. Daerr WH, Windler ET, Greten H. Peroxidative modification of very-low-density lipoproteins in chronic hemodialysis patients. *Nephron* 1993; 63: 230–231 (B)
67. McEneny J, Loughrey CM, McNamee PT, Trimble ER, Young IS. Susceptibility of VLDL to oxidation in patients on regular haemodialysis. *Atherosclerosis* 1997; 129: 215–220 (B)
68. Hahn R, Oette K, Mondorf H, Finke K, Sieberth HG. Analysis of cardiovascular risk factors in chronic hemodialysis patients with special attention to the hyperlipoproteinemias. *Atherosclerosis* 1983; 48: 279–288 (B)
69. Avram MM, Fein PA, Antignani A *et al.* Cholesterol and lipid disturbances in renal disease: the natural history of uremic dyslipidemia and the impact of hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Med* 1989; 87: 55N–60N (B)
70. Attman PO. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 294–295 (C)
71. Ponticelli C, Barbi G, Cantaluppi A *et al.* Lipid abnormalities in maintenance dialysis patients and renal transplant recipients. *Kidney Int* 1978; 13: 72–78 (B)
72. D'Elia JA, Weinrauch LA, Gleason RE, DeSilva RA, Nesto RW. Preliminary screening of the relationship of serum lipids to survival of chronic dialysis patients. *Ren Fail* 1993; 15: 203–209 (B)
73. Kimura K, Saika Y, Otani H *et al.* Factors associated with calcification of the abdominal aorta in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 71]: S238–S241 (B)
74. Ma KW, Greene EL, Raij L. Cardiovascular risk factors in chronic renal failure and hemodialysis populations. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 505–513 (B)
75. Kates DM, Haas L, Brunzell J, Sherrard DJ. Risk factors for cardiovascular disease in end-stage renal failure patients: A 21 year study. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 540 (Abstract) (B)
76. Tschöpe W, Koch M, Thomas B, Ritz E. Serum lipids predict cardiac death in diabetic patients on maintenance hemodialysis. Results of a prospective study. The German Study Group Diabetes and Uremia. *Nephron* 1993; 64: 354–358 (B)
77. Lapuz M, Avram MM, Lustig A *et al.* Fall of cholesterol with time on dialysis: impact on atherogenicity. *ASAIO Trans* 1989; 35: 258–260 (B)
78. Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C. Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 648–658 (B)
79. Lowrie EG, Lew NL. 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 (B)
80. Degoulet P, Legrain M, Reach I *et al.* Mortality risk factors in patients treated by chronic hemodialysis. Report of the Diaphane collaborative study. *Nephron* 1982; 31: 103–110 (B)
81. Corti MC, Guralnik JM, Salive ME *et al.* Clarifying the direct relation between total cholesterol levels and death from coronary heart disease in older persons. *Ann Intern Med* 1997; 126: 753–760 (B)
82. Ritz E. Why are lipids not predictive of cardiovascular death in the dialysis patient? *Miner Electrolyte Metab* 1996; 22: 9–12 (C)
83. Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000; 356: 147–152 (C)
84. Wheeler DC. Cardiovascular disease in patients with chronic renal failure. *Lancet* 1996; 348: 1673–1674 (C)
85. Grundy SM, Cleeman JI, Rifkin BM, Kuller LH. Cholesterol lowering in the elderly population. Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1670–1678 (C)
86. Baigent C, Wheeler DC. Should we reduce blood cholesterol to prevent cardiovascular disease among patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1118–1119 (C)
87. Wheeler DC. Should hyperlipidaemia in dialysis patients be treated? *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 19–21 (C)
88. NHLBI, NIH publication No 95-3045. Recommendations regarding public screening for measuring blood cholesterol, 1995 (C)
89. Nauck M, Kramer-Guth A, Bartens W *et al.* Is the determination of LDL cholesterol according to Friedewald accurate in CAPD and HD patients? *Clin Nephrol* 1996; 46: 319–325 (B)

90. Ingram AJ, Parbtani A, Churchill DN. Effects of two low-flux cellulose acetate dialysers on plasma lipids and lipoproteins – a cross-over trial. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1452–1457 (B)
91. Mottram DR, George AJ. Anabolic steroids. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000; 14: 55–69 (C)
92. Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994; 78: 117–141 (C)
93. Teruel JL, Lasuncion MA, Rivera M *et al.* Nandrolone decanoate reduces serum lipoprotein(a) concentrations in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 569–575
94. Bologna RM, Levine DM, Parker TS *et al.* Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 107–114 (B)
95. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Med Assoc* 1999; 282: 2340–2346 (A)
96. Goldwasser P, Mittman N, Antignani A *et al.* Predictors of mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1613–1622 (B)
97. Piccoli GB, Quarello F, Salomone M *et al.* Are serum albumin and cholesterol reliable outcome markers in elderly dialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 6]: 72–77 (C)
98. Iseki K, Kawazoe N, Fukiyama K. Serum albumin is a strong predictor of death in chronic dialysis patients. *Kidney Int* 1993; 44: 115–119 (B)
99. Cano N, Costanzo-Dufetel J, Calaf R *et al.* Prealbumin-retinol-binding-protein-retinol complex in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 664–667 (B)
100. LaRosa JC, Hunnigake D, Bush D *et al.* The cholesterol facts. A summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease. A joint statement by the American Heart Association and the National Heart, Lung, and Blood Institute. The Task Force on Cholesterol Issues, American Heart Association. *Circulation* 1990; 81: 1721–1733 (C)
101. Ross SD, Allen IE, Connelly JE *et al.* Clinical outcomes in statin treatment trials: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1793–1802 (A)
102. Wanner C, Horl WH, Luley CH, Wieland H. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemic patients on hemodialysis. *Kidney Int* 1991; 39: 754–760 (B)
103. Robson R, Collins J, Johnson R *et al.* Effects of simvastatin and enalapril on serum lipoprotein concentrations and left ventricular mass in patients on dialysis. The Perfect Study Collaborative Group. *J Nephrol* 1997; 10: 33–40 (A)
104. Jonsson B, Johannesson M. Cost-benefit analysis of lipid lowering therapy. *Eur Heart J* 1997; 18: 165–166 (B)
105. Jonsson B, Johannesson M, Kjekshus J *et al.* Cost-effectiveness of cholesterol lowering. Results from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Eur Heart J* 1996; 17: 1001–1007 (B)
106. Pearson TA. Lipid-lowering therapy in low-risk patients. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 1659–1661 (C)
107. Ikizler TA, Wingard RL, Harvell J, Shyr Y, Hakim RM. Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999; 55: 1945–1951 (B)
108. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001; 103: 1191–1193 (B)
109. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100: 230–235 (B)
110. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA *et al.* Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998; 98: 839–844 (B)
111. Gokal R, Mann JI, Oliver DO, Ledingham JG. Dietary treatment of hyperlipidemia in chronic hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1978; 31: 1915–1918 (B)
112. Weintraub MS, Zechner R, Brown A, Eisenberg S, Breslow JL. Dietary polyunsaturated fats of the W-6 and W-3 series reduce postprandial lipoprotein levels. Chronic and acute effects of fat saturation on postprandial lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 1988; 82: 1884–1893 (B)
113. Ando M, Sanaka T, Nihei H. Eicosapentanoic acid reduces plasma levels of remnant lipoproteins and prevents *in vivo* peroxidation of LDL in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 2177–2184 (B)
114. Johansen KL, Chertow GM, Ng AY *et al.* Physical activity levels in patients on hemodialysis and healthy sedentary controls. *Kidney Int* 2000; 57: 2564–2570 (B)
115. Harter HR, Goldberg AP. Endurance exercise training. An effective therapeutic modality for hemodialysis patients. *Med Clin North Am* 1985; 69: 159–175 (B)
116. Goldberg AP, Hagberg JM, Delmeze JA, Haynes ME, Harter HR. Metabolic effects of exercise training in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1980; 18: 754–761 (B)
117. Goldberg AP, Geltman EM, Gavin JR, III *et al.* Exercise training reduces coronary risk and effectively rehabilitates hemodialysis patients. *Nephron* 1986; 42: 311–316 (B)
118. Odamaki M, Furuya R, Ohkawa S *et al.* Altered abdominal fat distribution and its association with the serum lipid profile in non-diabetic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2427–2432 (B)
119. Kopple JD, Zhu X, Lew NL, Lowrie EG. Body weight-for-height relationships predict mortality in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 1136–1148 (B)
120. Fleischmann E, Teal N, Dudley J *et al.* Influence of excess weight on mortality and hospital stay in 1346 hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 55: 1560–1567 (B)
121. Hakim RM, Lowrie E. Obesity and mortality in ESRD: is it good to be fat? *Kidney Int* 1999; 55: 1580–1581 (C)
122. Wood D. European and American recommendations for coronary heart disease prevention. *Eur Heart J* 1998; 19 [Suppl A]: A12–A19 (C)
123. Fiorini F, Patrone E, Castelluccio A. Clinical investigation on the hypolipidemic effect of simvastatin versus probiotic in hemodialysis patients. *Clin Ter* 1994; 145: 213–217 (B)
124. Massy ZA, Ma JZ, Louis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 188–198 (A)
125. Saika Y, Kodama N, Kimura K *et al.* Plasma nicotinic acid levels in hemodialysis patients after the administration of niceritrol. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41: 430–435 (B)
126. Shoji T, Nishizawa Y, Kawasaki K *et al.* Effects of the nicotinic acid analogue niceritrol on lipoprotein Lp(a) and coagulation-fibrinolysis status in patients with chronic renal failure on hemodialysis. *Nephron* 1997; 77: 112–113 (B)
127. Nakahama H, Nakanishi T, Uyama O *et al.* Niceritrol reduces plasma lipoprotein(a) levels in patients undergoing maintenance hemodialysis. *Renal Fail* 1993; 15: 189–193 (B)
128. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium × phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2907–2914 (B)
129. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM *et al.* Poly[allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66–71 (B)
130. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a non-absorbed cal. *Kidney Int* 1999; 55: 299–307 (B)
131. Hodis HN. Triglyceride-rich lipoprotein remnant particles and risk of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 2852–2854 (B)
132. Byrne CD. Triglyceride-rich lipoproteins: are links with atherosclerosis mediated by a procoagulant and proinflammatory phenotype? *Atherosclerosis* 1999; 145: 1–15 (B)
133. Rubies-Prat J, Reverter JL, Senti M *et al.* Calculated low-density lipoprotein cholesterol should not be used for management of lipoprotein abnormalities in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993; 16: 1081–1086 (B)
134. Shoji T, Kawagishi T, Emoto M *et al.* Additive impacts of diabetes and renal failure on carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2000; 153: 257–258 (B)
135. Langer T, Levy RI. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *N Engl J Med* 1968; 279: 856–858 (C)
136. Grutzmacher P, Scheuermann EH, Siede W *et al.* Lipid lowering treatment with bezafibrate in patients on chronic haemodialysis: pharmacokinetics and effects. *Klin Wochenschr* 1986; 64: 910–916 (B)
137. Pelegri A, Romero R, Senti M *et al.* Effect of bezafibrate on lipoprotein (a) and triglyceride-rich lipoproteins, including inter-

- mediate-density lipoproteins, in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 623–626 (B)
138. Rubins HB, Robins SJ, Collins D *et al.* Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 410–418 (A)
 139. Irish AB, Thompson CH. The effects of gemfibrozil upon the hypercoagulable state in dyslipidaemic patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2223–2228 (B)
 140. Evans JR, Forland SC, Cutler RE. The effect of renal function on the pharmacokinetics of gemfibrozil. *J Clin Pharmacol* 1987; 27: 994–1000 (B)
 141. Pasternack A, Vantinen T, Solakivi T, Kuusi T, Korte T. Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1987; 27: 163–168 (B)
 142. Desager JP, Costermans J, Verberckmoes R, Harvenge C. Effect of hemodialysis on plasma kinetics of fenofibrate in chronic renal failure. *Nephron* 1982; 31: 51–54 (B)
 143. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial. *Am J Cardiol* 2000; 86: 19L–22L (B)
 144. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC *et al.* Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758–2767 (B)
 145. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G *et al.* HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 481–488 (B)
 146. Gowri MS, Van der Westhuyzen DR, Bridges SR, Anderson JW. Decreased protection by HDL from poorly controlled type 2 diabetic subjects against LDL oxidation may be due to the abnormal composition of HDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2226–2233 (B)
 147. Morena M, Cristol JP, Dantoine T *et al.* Protective effects of high-density lipoprotein against oxidative stress are impaired in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 389–395 (B)
 148. Neary RH, Gowland E. The effect of renal failure and haemodialysis on the concentration of free apolipoprotein A-I in serum and the implications for the catabolism of high-density lipoproteins. *Clin Chim Acta* 1988; 171: 239–245 (B)
 149. Duval F, Frommherz K, Atger V, Druke T, Lacour B. Influence of end-stage renal failure on concentrations of free apolipoprotein A-I in serum. *Clin Chem* 1989; 35: 963–966 (B)
 150. Al Saady NM, Leatham EW, Gupta S *et al.* Monocyte expression of tissue factor and adhesion molecules: the link with accelerated coronary artery disease in patients with chronic renal failure. *Heart* 1999; 81: 134–140 (B)
 151. Hamazaki T, Nakazawa R, Tateno S *et al.* Effects of fish oil rich in eicosapentaenoic acid on serum lipid in hyperlipidemic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1984; 26: 81–84 (B)
 152. Bilo HJ, Homan van der Heide JJ, Gans RO, Donker AJ. Omega-3 polyunsaturated fatty acids in chronic renal insufficiency. *Nephron* 1991; 57: 385–393 (B)
 153. Rolf N, Tenschert W, Lison AE. Results of a long-term administration of omega-3 fatty acids in haemodialysis patients with dyslipoproteinaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1990; 5: 797–801 (B)
 154. Rylance PB, Gordge MP, Saynor R, Parsons V, Weston MJ. Fish oil modifies lipids and reduces platelet aggregability in haemodialysis patients. *Nephron* 1986; 43: 196–202 (B)
 155. Donnelly SM, Ali MA, Churchill DN. Effect of n-3 fatty acids from fish oil on hemostasis, blood pressure, and lipid profile of dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992; 2: 1634–1639 (B)
 156. Seres DS, Strain GW, Hashim SA, Goldberg IJ, Levin NW. Improvement of plasma lipoprotein profiles during high-flux dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1409–1415 (B)
 157. de Precigout V, Higuier D, Larroumet N *et al.* Improvement in lipid profiles and triglyceride removal in patients on polyamide membrane hemodialysis. *Blood Purif* 1996; 14: 170–176 (B)
 158. Goldberg IJ, Kaufman AM, Lavarias VA, Vanni-Reyes T, Levin NW. High flux dialysis membranes improve plasma lipoprotein profiles in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 [Suppl 2]: 104–107 (B)
 159. Blankestijn PJ, Vos PF, Rabelink TJ *et al.* High-flux dialysis membranes improve lipid profile in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1703–1708 (B)
 160. Pollock CA, Wyndham R, Collett PV *et al.* Effects of erythropoietin therapy on the lipid profile in end-stage renal failure. *Kidney Int* 1994; 45: 897–902 (B)
 161. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium \times phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 607–617 (B)
 162. Braun J, Oldendorf M, Moshage W *et al.* Electron beam computed tomography in the evaluation of cardiac calcification in chronic dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 394–401 (B)
 163. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1014–1021 (B)
 164. Eifinger F, Wahn F, Querfeld U *et al.* Coronary artery calcifications in children and young adults treated with renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1892–1894 (B)
 165. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD *et al.* Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 342: 1478–1483 (B)
 166. Huting J. Mitral valve calcification as an index of left ventricular dysfunction in patients with end-stage renal disease on peritoneal dialysis. *Chest* 1994; 105: 383–388 (B)
 167. Ribeiro S, Ramos A, Brandao A *et al.* Cardiac valve calcification in haemodialysis patients: role of calcium-phosphate metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2037–2040 (B)
 168. Schwarz U, Amann K, Ritz E. Why are coronary plaques more malignant in the uraemic patient? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 224–225 (C)
 169. Schwarz U, Buzello M, Ritz E *et al.* Morphology of coronary atherosclerotic lesions in patients with end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 218–223 (B)
 170. Ibels LS, Alfrey AC, Huffer WE *et al.* Arterial calcification and pathology in uremic patients undergoing dialysis. *Am J Med* 1979; 66: 790–796 (B)
 171. Marchais SJ, Metivier F, Guerin AP, London GM. Association of hyperphosphataemia with haemodynamic disturbances in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2178–2183 (B)
 172. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1226–1237 (C)
 173. Salusky IB, Goodman WG. Managing phosphate retention: is a change necessary? *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1738–1742 (C)
 174. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration – a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 52: 152–159 (B)
 175. Kooistra MP, Vos J, Koomans HA, Vos PF. Daily home haemodialysis in The Netherlands: effects on metabolic control, haemodynamics, and quality of life. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2853–2860 (B)
 176. Mucsi I, Hercz G, Uldall R *et al.* Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int* 1998; 53: 1399–1404 (B)
 177. DeSoi CA, Umans JG. Phosphate kinetics during high-flux hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 1993; 4: 1214–1218 (B)
 178. Druke TB. Renal osteodystrophy: management of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 32–33 (C)
 179. Kronenberg F, Utermann G, Dieplinger H. Lipoprotein(a) in renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 1–25 (C)
 180. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082–1085 (A)
 181. Kronenberg F, Kronenberg MF, Kiechl S *et al.* Role of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotype in atherogenesis: prospective results from the Bruneck study. *Circulation* 1999; 100: 1154–1160 (B)
 182. Dieplinger H, Lackner C, Kronenberg F *et al.* Elevated plasma concentrations of lipoprotein(a) in patients with end-stage

- renal disease are not related to the size polymorphism of apolipoprotein(a). *J Clin Invest* 1993; 91: 397–401 (B)
183. Irish AB, Simons LA, Savdie E, Hayes JM, Simons J. Lipoprotein(a) levels in chronic renal disease states, dialysis and transplantation. *Aust N Z J Med* 1992; 22: 243–248 (B)
 184. Kronenberg F, Konig P, Neyer U *et al.* Multicenter study of lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) phenotypes in patients with end-stage renal disease treated by hemodialysis or continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 110–120 (B)
 185. Hirata K, Kikuchi S, Saku K *et al.* Apolipoprotein(a) phenotypes and serum lipoprotein(a) levels in maintenance hemodialysis patients with/without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1993; 44: 1062–1070 (B)
 186. Auguet T, Senti M, Rubies PJ *et al.* Serum lipoprotein(a) concentration in patients with chronic renal failure receiving haemodialysis: influence of apolipoprotein(a) genetic polymorphism. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1099–1103 (B)
 187. Fiorini F, Masturzo P, Mij M, Bertolini S. Lipoprotein(a) levels in hemodialysis patients: relation to glucose intolerance and hemodialysis duration. *Nephron* 1995; 70: 500–501 (B)
 188. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M *et al.* Lipoprotein (a) in patients on maintenance haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 609–613 (B)
 189. Cressman MD, Heyka RJ, Paganini EP *et al.* Lipoprotein(a) is an independent risk factor for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Circulation* 1992; 86: 475–482 (B)
 190. Docci D, Manzoni G, Bilancioni R *et al.* Serum lipoprotein(a) and coronary artery disease in uremic patients on chronic hemodialysis. *Int J Artif Organs* 1994; 17: 41–45 (B)
 191. Koda Y, Nishi S, Suzuki M, Hirasawa Y. Lipoprotein(a) is a predictor for cardiovascular mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56 [Suppl 71]: S251–S253 (B)
 192. Webb AT, Reaveley DA, O'Donnell M *et al.* Lipids and lipoprotein(a) as risk factors for vascular disease in patients on renal replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 354–357 (B)
 193. Docci D, Manzoni G, Baldrati L *et al.* Serum lipoprotein(a) as an independent cardiovascular risk factor for patients undergoing chronic hemodialysis. *Nephron* 1995; 69: 195 (B)
 194. del Cura J, Gil PA, Borque L *et al.* Lipoprotein (a) in chronic renal failure patients undergoing hemodialysis: does it have an independent role in the development of further cardiovascular complications? *Nephron* 1993; 65: 644–645 (B)
 195. Bachmann J, Tepel M, Raidt H *et al.* Hyperhomocysteinemia and the risk for vascular disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 121–125 (B)
 196. Koch M, Kutkuhn B, Trenkwalder E *et al.* Apolipoprotein B, fibrinogen, HDL cholesterol, and apolipoprotein(a) phenotypes predict coronary artery disease in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1889–1898 (B)
 197. Koch M, Kutkuhn B, Grabensee B, Ritz E. Apolipoprotein A, fibrinogen, age, and history of stroke are predictors of death in dialysed diabetic patients: a prospective study in 412 subjects. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 2603–2611 (B)
 198. Kronenberg F, Neyer U, Lhotta K *et al.* The low molecular weight apo(a) phenotype is an independent predictor for coronary artery disease in hemodialysis patients: a prospective follow-up. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1027–1036 (B)
 199. Kronenberg F, Kathrein H, Konig P *et al.* Apolipoprotein(a) phenotypes predict the risk for carotid atherosclerosis in patients with end-stage renal disease. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 1405–1411 (B)
 200. Marcovina SM, Koschinsky ML. Lipoprotein(a) concentration and apolipoprotein(a) size: a synergistic role in advanced atherosclerosis? *Circulation* 1999; 100: 1151–1153 (B)
 201. Mooser V, Marcovina SM, Wang J, Hobbs HH. High plasma levels of apo(a) fragments in Caucasians and African-Americans with end-stage renal disease: implications for plasma Lp(a) assay. *Clin Genet* 1997; 52: 387–392 (B)
 202. Trenkwalder E, Gruber A, Konig P, Dieplinger H, Kronenberg F. Increased plasma concentrations of LDL-unbound apo(a) in patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1997; 52: 1685–1692 (B)
 203. Kronenberg F, Trenkwalder E, Sturm W *et al.* LDL-unbound apolipoprotein(a) and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Clin Genet* 1997; 52: 377–386 (B)
 204. Yang WS, Kim SB, Min WK *et al.* Atherogenic lipid profile and lipoprotein(a) in relation to serum albumin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1668–1671 (B)
 205. Kario K, Matsuo T, Kobayashi H *et al.* High lipoprotein (a) levels in chronic hemodialysis patients are closely related to the acute phase reaction. *Thromb Haemost* 1995; 74: 1020–1024 (B)
 206. Arnadottir M, Berg AL, Kronenberg F *et al.* Corticotropin-induced reduction of plasma lipoprotein(a) concentrations in healthy individuals and hemodialysis patients: relation to apolipoprotein(a) size polymorphism. *Metabolism* 1999; 48: 342–346 (B)
 207. Arnadottir M, Berg AL, Dallongeville J, Fruchart JC, Nilsson-Ehle P. Adrenocorticotrophic hormone lowers serum Lp(a) and LDL cholesterol concentrations in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 1651–1655 (B)
 208. Bommer C, Werle E, Walter-Sack I *et al.* D-thyroxine reduces lipoprotein(a) serum concentration in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 90–96 (B)
 209. Kannel WB. Influence of fibrinogen on cardiovascular disease. *Drugs* 1997; 54 [Suppl 3]: 32–40 (C)
 210. Tribouilloy C, Peltier M, Colas L *et al.* Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1998; 81: 321–326 (B)
 211. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956–963 (B)
 212. Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, Haverkate F, van de Loo JC. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 635–641 (A)
 213. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1139–1147 (A)
 214. Bielak LF, Klee GG, Sheedy PF *et al.* Association of fibrinogen with quantity of coronary artery calcification measured by electron beam computed tomography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 2167–2171 (B)
 215. Kessler C, Spitzer C, Stauske D *et al.* The apolipoprotein E and beta-fibrinogen G A-455 gene polymorphisms are associated with ischemic stroke involving large-vessel disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2880–2884 (B)
 216. van der Bom JG, de Maat MP, Bots ML *et al.* Elevated plasma fibrinogen: cause or consequence of cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 621–625 (B)
 217. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study. *Circulation* 2000; 102: 21–27 (A)
 218. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J *et al.* Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849–853 (A)
 219. Irish A. Cardiovascular disease, fibrinogen and the acute phase response: associations with lipids and blood pressure in patients with chronic renal disease. *Atherosclerosis* 1998; 137: 133–139 (B)
 220. Feriani M, Kimmel PL, Kurantsin-Mills J, Bosch JP. Effect of renal replacement therapy on viscosity in end-stage renal disease patients. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 131–139 (B)
 221. Brouillard M, Reade R, Boulanger E *et al.* Erythrocyte sedimentation rate, an underestimated tool in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2244–2247 (B)
 222. Gris JC, Branger B, Vecina F *et al.* Increased cardiovascular risk factors and features of endothelial activation and dysfunction in dialyzed uremic patients. *Kidney Int* 1994; 46: 807–813 (B)
 223. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL *et al.* Hyperhomocysteinemia, hyperfibrinogenemia, and lipoprotein (a) excess in maintenance dialysis patients: a matched case-control study. *Atherosclerosis* 1996; 125: 91–101 (B)
 224. Koch M, Thomas B, Tschope W, Ritz E. Survival and predictors of death in dialysed diabetic patients. *Diabetologia* 1993; 36: 1113–1117 (B)
 225. Blacher J, Demuth K, Guerin AP *et al.* Influence of biochemical alterations on arterial stiffness in patients with end-

- stage renal disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 535–541 (B)
226. van der Sande FM, Mulder AW, Hoorntje SJ *et al.* The hemodynamic effect of different ultrafiltration rates in patients with cardiac failure and patients without cardiac failure: comparison between isolated ultrafiltration and ultrafiltration with dialysis. *Clin Nephrol* 1998; 50: 301–308 (B)
227. Irish AB, Green FR. Factor VII coagulant activity (VIIc) and hypercoagulability in chronic renal disease and dialysis: relationship with dyslipidaemia, inflammation, and factor VII genotype. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 679–684 (B)
228. Schoebel FC, Gradaus F, Ivens K *et al.* Restenosis after elective coronary balloon angioplasty in patients with end stage renal disease: a case-control study using quantitative coronary angiography. *Heart* 1997; 78: 337–342 (B)
229. Becker BN, Himmelfarb J, Henrich WL, Hakim RM. Reassessing the cardiac risk profile in chronic hemodialysis patients: a hypothesis on the role of oxidant stress and other non-traditional cardiac risk factors. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 475–486 (C)
230. Roxborough HE, Mercer C, McMaster D, Maxwell AP, Young IS. Plasma glutathione peroxidase activity is reduced in haemodialysis patients. *Nephron* 1999; 81: 278–283 (B)
231. Loughrey CM, Young IS, Lightbody JH *et al.* Oxidative stress in haemodialysis. *Q J Med* 1994; 87: 679–683 (B)
232. Boaz M, Matas Z, Biro A *et al.* Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 438–444 (B)
233. Boaz M, Matas Z, Biro A *et al.* Serum malondialdehyde and prevalent cardiovascular disease in hemodialysis. *Kidney Int* 1999; 56: 1078–1083 (B)
234. Schulz T, Schiffli H, Scheithr R, Hrboticky N, Lorenz R. Preserved antioxidative defense of lipoproteins in renal failure and during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 564–571 (B)
235. Jackson P, Loughrey CM, Lightbody JH, McNamee PT, Young IS. Effect of hemodialysis on total antioxidant capacity and serum antioxidants in patients with chronic renal failure. *Clin Chem* 1995; 41: 1135–1138 (B)
236. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, De Bandt JP *et al.* Oxidative stress and haemodialysis: role of inflammation and duration of dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 335–340 (B)
237. Nguyen-Khoa T, Massy ZA, Witko-Sarsat V *et al.* Critical evaluation of plasma and LDL oxidant-trapping potential in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1999; 56: 747–753 (B)
238. Nourooz-Zadeh J. Effect of dialysis on oxidative stress in uraemia. *Redox Rep* 1999; 4: 17–22 (B)
239. Tarng DC, Huang TP, Wei YH *et al.* 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine of leukocyte DNA as a marker of oxidative stress in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 934–944 (B)
240. Lim PS, Wei YH, Yu YL, Kho B. Enhanced oxidative stress in haemodialysis patients receiving intravenous iron therapy. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2680–2687 (B)
241. Schettler V, Wieland E, Methe H, Schuff-Werner P, Muller GA. Oxidative stress during dialysis: effect on free radical scavenging enzyme (FRSE) activities and glutathione (GSH) concentration in granulocytes. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2588–2593 (B)
242. Biasioli S, Schiavon R, Petrosino L *et al.* Role of cellulosic and noncellulosic membranes in hyperhomocysteinemia and oxidative stress. *ASAIO J* 2000; 46: 625–634 (B)
243. Wratten ML, Navino C, Tetta C, Verzetti G. Haemolipodialysis. *Blood Purif* 1999; 17: 127–133 (B)
244. Galli F, Varga Z, Balla J *et al.* Vitamin E, lipid profile, and peroxidation in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: S148–S154 (B)
245. Satoh M, Yamasaki Y, Nagake Y *et al.* Oxidative stress is reduced by the long-term use of vitamin E-coated dialysis filters. *Kidney Int* 2001; 59: 1943–1950 (B)
246. Islam KN, O'Byrne D, Devaraj S *et al.* Alpha-tocopherol supplementation decreases the oxidative susceptibility of LDL in renal failure patients on dialysis therapy. *Atherosclerosis* 2000; 150: 217–224 (B)
247. Panzetta O, Cominacini L, Garbin U *et al.* Increased susceptibility of LDL to *in vitro* oxidation in patients on maintenance hemodialysis: effects of fish oil and vitamin E administration. *Clin Nephrol* 1995; 44: 303–309 (B)
248. Yukawa S, Hibino A, Maeda T *et al.* Effect of alpha-tocopherol on *in vitro* and *in vivo* metabolism of low-density lipoproteins in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 [Suppl 3]: 1–3 (B)
249. Boaz M, Smetana S, Weinstein T *et al.* Secondary prevention with antioxidants of cardiovascular disease in end stage renal disease (SPACE): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 1213–1218 (A)
250. Yusuf S, Dagenais G, Pogue J, Bosch J, Sleight P. Vitamin E supplementation and cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 154–160 (A)
251. Forstermann U, Closs EI, Pollock JS *et al.* Nitric oxide synthase isozymes. Characterization, purification, molecular cloning, and functions. *Hypertension* 1994; 23: 1121–1131 (B)
252. Kimoto M, Whitley GS, Tsuji H, Ogawa T. Detection of NG, NG-dimethylarginine dimethylaminohydrolase in human tissues using a monoclonal antibody. *J Biochem (Tokyo)* 1995; 117: 237–238 (B)
253. Kakimoto Y, Akazawa S. Isolation and identification of N-G, N-G- and N-G,N^ε-G-dimethyl-arginine, N-epsilon-mono-, di-, and trimethyllysine, and glucosylgalact. *J Biol Chem* 1970; 245: 5751–5758 (B)
254. Vallance P, Leone A, Calver A, Collier J, Moncada S. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis in chronic renal failure. *Lancet* 1992; 339: 572–575 (B)
255. Kielstein JT, Boger RH, Bode-Boger SM *et al.* Asymmetric dimethylarginine plasma concentrations differ in patients with end-stage renal disease: relationship to treatment method and atherosclerotic disease. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 594–600 (B)
256. Schmidt RJ, Domico J, Samsell LS *et al.* Indices of activity of the nitric oxide system in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 228–234 (B)
257. Zoccali C, Mallamaci F, Bode-Boger SM *et al.* Asymmetric dimethylarginine (ADMA): and endogenous inhibitor of NO synthase is related to the severity of atherosclerosis and predicts mortality in end-stage renal disease (ESRD). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 308 (Abstract) (B)
258. Kielstein JT, Bode-Boger SM, Frolich JC, Haller H, Boger RH. Relationship of asymmetric dimethylarginine to dialysis treatment and atherosclerotic disease. *Kidney Int* 2001; 59 [Suppl 78]: S9–S13 (C)
259. Wautier JL, Zoukourian C, Chappey O *et al.* Receptor-mediated endothelial cell dysfunction in diabetic vasculopathy. Soluble receptor for advanced glycation end products blocks hyperpermeability in diabetic rats. *J Clin Invest* 1996; 97: 238–243 (B)
260. Stitt AW, He C, Friedman S *et al.* Elevated AGE-modified ApoB in sera of euglycemic, normolipidemic patients with atherosclerosis: relationship to tissue AGEs. *Mol Med* 1997; 3: 617–627 (B)
261. Miyata T, Van Ypersele dS, Kurokawa K, Baynes JW. Alterations in nonenzymatic biochemistry in uremia: origin and significance of 'carbonyl stress' in long-term uremic complications. *Kidney Int* 1999; 55: 389–399 (B)
262. Munch G, Keis R, Wessels A *et al.* Determination of advanced glycation end products in serum by fluorescence spectroscopy and competitive ELISA. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 669–677 (B)
263. Gerdemann A, Lemke HD, Nothdurft A *et al.* Low-molecular but not high-molecular advanced glycation end products (AGEs) are removed by high-flux dialysis. *Clin Nephrol* 2000; 54: 276–283 (B)
264. Makita Z, Radoff S, Rayfield EJ *et al.* Advanced glycosylation end products in patients with diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1991; 325: 836–842 (B)
265. Yamada K, Miyahara Y, Hamaguchi K *et al.* Immuno-histochemical study of human advanced glycosylation end-products (AGE) in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 1994; 42: 354–361 (B)
266. Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S *et al.* Immunohistochemical detection of imidazolone, a novel advanced glycation end product, in kidneys and aortas of diabetic patients. *J Clin Invest* 1997; 99: 1272–1280 (B)
267. Sakata N, Imanaga Y, Meng J *et al.* Increased advanced glycation end products in atherosclerotic lesions of patients with end-stage renal disease. *Atherosclerosis* 1999; 142: 67–77 (B)

268. Yoshida S, Yamada K, Hamaguchi K *et al*. Immunohistochemical study of human advanced glycation end-products (AGE) and growth factors in cardiac tissues of patients on maintenance dialysis and with kidney transplantation. *Clin Nephrol* 1998; 49: 273–280 (B)
269. Massy ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein (a) and non-classical cardiovascular risk factors (fibrinogen and advanced glycation end-products) for atherogenesis in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 5]: 81–91 (C)
270. Jadoul M, Ueda Y, Yasuda Y *et al*. Influence of hemodialysis membrane type on pentosidine plasma level, a marker of 'carbonyl stress'. *Kidney Int* 1999; 55: 2487–2492 (B)
271. Fishbane S, Bucala R, Pereira BJ, Founds H, Vlassara H. Reduction of plasma apolipoprotein-B by effective removal of circulating glycation derivatives in uremia. *Kidney Int* 1997; 52: 1645–1650 (B)
272. Schwedler S, Metzger T, Zimmermann J, Schinzel R, Wanner C. Why does carboxymethyllysine (CML), a marker of advanced glycation end products (AGEs) not predict cardiovascular and overall mortality in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 297 (Abstract) (B)
273. Refsum H, Ueland PM, Nygard O, Vollset SE. Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 1998; 49: 31–62 (C)
274. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 1049–1057 (B)
275. Arnesen E, Refsum H, Bonna KH *et al*. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 704–709 (B)
276. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC *et al*. A prospective study of plasma homocyst(e)ine and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Med Assoc* 1992; 268: 877–881 (B)
277. Graham IM, Daly LE, Refsum HM *et al*. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *J Am Med Assoc* 1997; 277: 1775–1781 (B)
278. Wald NJ, Watt HC, Law MR *et al*. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998; 158: 862–867 (B)
279. Alftan G, Pekkanen J, Jauhiainen M *et al*. Relation of serum homocysteine and lipoprotein(a) concentrations to atherosclerotic disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994; 106: 9–19 (B)
280. Evans RW, Shaten BJ, Hempel JD, Cutler JA, Kuller LH. Homocyst(e)ine and risk of cardiovascular disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1947–1953 (B)
281. Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H *et al*. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 230–236 (B)
282. Ray JG. Meta-analysis of hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thromboembolic disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2101–2106 (A)
283. Fletcher O, Kessling AM. MTHFR association with arteriosclerotic vascular disease? *Hum Genet* 1998; 103: 11–21 (B)
284. Brattstrom L, Wilcken DE, Ohrvik J, Brudin L. Common methylenetetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease: the result of a meta-analysis. *Circulation* 1998; 98: 2520–2526 (B)
285. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. *Br Med J* 1998; 316: 894–898 (A)
286. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL *et al*. Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular disease risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis: a case-control study. *Atherosclerosis* 1995; 114: 93–103 (B)
287. Robinson K, Gupta A, Dennis V *et al*. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996; 94: 2743–2748 (B)
288. Fodinger M, Mannhalter C, Wolf G *et al*. Mutation (677 C to T) in the methylenetetrahydrofolate reductase gene aggravates hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997; 52: 517–523 (B)
289. Guttormsen AB, Ueland PM, Svarstad E, Refsum H. Kinetic basis of hyperhomocysteinemia in patients with chronic renal failure. *Kidney Int* 1997; 52: 495–502 (B)
290. Massy ZA. Hyperhomocyst(e)inaemia in renal failure – what are the implications? *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2392–2393 (C)
291. Shemin D, Lapane KL, Bausserman L *et al*. Plasma total homocysteine and hemodialysis access thrombosis: a prospective study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1095–1099 (B)
292. Bostom AG, Shemin D, Verhoef P *et al*. Elevated fasting total plasma homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2554–2558 (B)
293. Moustapha A, Naso A, Nahlawi M *et al*. Prospective study of hyperhomocysteinemia as an adverse cardiovascular risk factor in end-stage renal disease [published erratum appears in *Circulation* 1998; 97: 711]. *Circulation* 1998; 97: 138–141 (B)
294. Suliman ME, Qureshi AR, Barany P *et al*. Hyperhomocysteinemia, nutritional status, and cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1727–1735 (B)
295. Manns BJ, Burgess ED, Hyndman ME *et al*. Hyperhomocyst(e)inemia and the prevalence of atherosclerotic vascular disease in patients with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 669–677 (B)
296. Bostom AG, Shemin D, Lapane KL *et al*. High dose-B-vitamin treatment of hyperhomocysteinemia in dialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 147–152 (B)
297. Perna AF, Ingrosso D, De Santo NG *et al*. Metabolic consequences of folate-induced reduction of hyperhomocysteinemia in uremia. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1899–1905 (B)
298. Spence JD, Cordy P, Kortas C, Freeman D. Effect of usual doses of folate supplementation on elevated plasma homocyst(e)ine in hemodialysis patients: no difference between 1 and 5 mg daily. *Am J Nephrol* 1999; 19: 405–410 (B)
299. van Guldener C, Janssen MJ, Lambert J *et al*. No change in impaired endothelial function after long-term folic acid therapy of hyperhomocysteinemia in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 106–112 (B)
300. Sunder-Plassmann G, Fodinger M, Buchmayer H *et al*. Effect of high dose folic acid therapy on hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: results of the Vienna multicenter study. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1106–1116 (B)
301. Massy ZA. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure-is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2810–2812 (B)
302. Touam M, Zingraff J, Jungers P *et al*. Effective correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients by intravenous folinic acid and pyridoxine therapy. *Kidney Int* 1999; 56: 2292–2296 (B)
303. Hauser AC, Hagen W, Rehak PH *et al*. Efficacy of folinic versus folic acid for the correction of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 758–765 (B)
304. Yango A, Shemin D, Hsu N *et al*. Rapid communication: L-folinic acid versus folic acid for the treatment of hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 59: 324–327 (B)
305. Bostom AG, Shemin D, Nadeau MR *et al*. Short term betaine therapy fails to lower elevated fasting total plasma homocysteine concentrations in hemodialysis patients maintained on chronic folic acid supplementation. *Atherosclerosis* 1995; 113: 129–132 (B)
306. Bostom AG, Shemin D, Yoburn D *et al*. Lack of effect of oral N-acetylcysteine on the acute dialysis-related lowering of total plasma homocysteine in hemodialysis patients. *Atherosclerosis* 1996; 120: 241–244 (B)
307. Arnadottir M, Brattstrom L, Simonsen O *et al*. The effect of high-dose pyridoxine and folic acid supplementation on serum lipid and plasma homocysteine concentrations in dialysis patients. *Clin Nephrol* 1993; 40: 236–240 (B)
308. van Guldener C, Lambert J, ter Wee PM, Donker AJ, Stehouwer CD. Carotid artery stiffness in patients with end-stage renal disease: no effect of long-term homocysteine-lowering therapy. *Clin Nephrol* 2000; 53: 33–41 (B)
309. Mydlik M, Derzsiova K, Zemberova E. Metabolism of vitamin B6 and its requirement in chronic renal failure. *Kidney Int* 2001; 56: 56–59 (C)
310. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–126 (C)
311. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, liprinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening

- ning as predictors of peripheral arterial disease. *J Am Med Assoc* 2001; 285: 2481–2485 (B)
312. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–1818 (B)
313. Danesh J, Whincup P, Walker M *et al*. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *Br Med J* 2000; 321: 199–204 (A)
314. Pankow JS, Folsom AR, Cushman M *et al*. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis* 2001; 154: 681–689 (B)
315. Bergstrom J, Lindholm B, Lacson E Jr *et al*. What are the causes and consequences of the chronic inflammatory state in chronic dialysis patients? *Semin Dial* 2000; 13: 163–175 (C)
316. Level C, Chauveau P, Delmas Y *et al*. Procalcitonin: a new marker of inflammation in haemodialysis patients? *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 980–986 (B)
317. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Pietruck F *et al*. Procalcitonin for accurate detection of infection in haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 975–979 (B)
318. Iseki K, Tozawa M, Yoshi S, Fukiyama K. Serum C-reactive protein (CRP) and risk of death in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1956–1960 (B)
319. Yeun JY, Levine RA, Mantadilok V, Kaysen GA. C-Reactive protein predicts all-cause and cardiovascular mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 469–476 (B)
320. Lowrie EG. Acute-phase inflammatory process contributes to malnutrition, anemia, and possibly other abnormalities in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: S105–S112 (C)
321. Irish AB. Plasminogen activator inhibitor-1 activity in chronic renal disease and dialysis. *Metabolism* 1997; 46: 36–40 (B)
322. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973–979 (A)
323. Gunnell J, Yeun JY, Depner TA, Kaysen GA. Acute-phase response predicts erythropoietin resistance in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 63–72 (B)
324. Memoli B, Libetta C, Rampino T *et al*. Interleukin-6 production of uraemic haemodialysed patients: effects of different membranes. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 [Suppl 2]: 96–98 (C)
325. Schouten WE, Grooteman MP, van Houte AJ *et al*. Effects of dialyser and dialysate on the acute phase reaction in clinical bicarbonate dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 379–384 (B)
326. Schindler R, Boenisch O, Fischer C, Frei U. Effect of the hemodialysis membrane on the inflammatory reaction *in vivo*. *Clin Nephrol* 2000; 53: 452–459 (A)
327. Sitter T, Bergner A, Schiffel H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1207–1211 (B)
328. Kaysen GA, Dubin JA, Muller HG, Resales LM, Levin NW. The acute-phase response varies with time and predicts serum albumin levels in hemodialysis patients. The HEMO Study Group. *Kidney Int* 2000; 58: 346–352 (B)

Авторы (биографические данные)

Бернар Кано, доктор медицины, профессор нефрологии, глава нефрологического департамента госпиталя Ляперони, медицинского факультета Университета Монпелье, Франция.

Доктор Кано опубликовал более 150 работ. Проводил исследования в области биосовместимости диализата, замещающих жидкостей и мембран; мониторинга, математического моделирования и компьютеризации диализных данных; разработки катетеров для диализа и в других областях клинической нефрологии. Является членом Французского Общества нефрологии, Французского Общества диализа, Французского Общества медицины критических состояний, Европейской Ассоциации диализа и трансплантации, Американского Общества нефрологии, Международного Общества нефрологии, Международного Общества очищения крови, Американского Общества по искусственным органам. Доктор Кано является членом редакционных коллегий журналов *Nephrologie*, *Journal of Nephrology*, *Blood Purification*, *American Journal of Kidney Disease*, *Nephrology Dialysis Transplantation*.

Мишель Кесслер (председатель рабочей группы), доктор медицины, профессор нефрологии Университета Анри Пуанкаре в Нанте и глава по нефрологии, диализу и трансплантации в университетском госпитале Нанта, Франция.

Доктор Кесслер опубликовала множество статей, обзоров и разделов в книгах, в первую очередь в области амилоидоза, связанного с уремией, и инфекции у пациентов на диализе и после трансплантации. Она была членом Совета ERA-EDTA и членом Совета Французского Общества нефрологии. Являлась координатором нескольких программ клинических исследований, поддерживаемых Министерством здравоохранения Франции, а также Главным исследователем в нескольких многоцентровых исследованиях. Получала исследовательские гранты от фирм Baxter, Fresenius Medical Care, Gambro, Jansen-Cilag.

Лючиано А. Педрини, доктор медицины, глава департамента внутренних болезней и отделения нефрологии и диализа Центрального госпиталя Сандрино, Италия.

Доктор Педрини опубликовал около 80 работ. Работал в области математического моделирования кинетики веществ и натрия во время диализа, электролитного и кислотно-щелочного равновесия, гемодинамической стабильности и адекватности диализа и разработки новых стратегий диализа. Является членом Итальянского Общества нефрологии, Международного Общества нефрологии, Европейской Ассоциации диализа и трансплантации, Американского Общества нефрологии. Получал исследовательские гранты от нескольких компаний, в том числе – Fresenius Medical Care, Hospal Gambro, Bellco, Bieffe Medical.

Джеймс Таттерсолл, доктор медицины, почетный консультант-нефролог Центрального госпиталя Бэйсилдона, Бэйсилдон, Великобритания.

Др. Таттерсолл имеет более чем 20-летний опыт работы в клинической нефрологии в разных университетских госпиталях в районе Лондона и в Шеффилде. Публиковал работы об адекватности ПАПД и гемодиализа, измерении почечной функции, своевременном начале диализа, кислотно-щелочном балансе, медицине катастроф, измерении объема крови и искусственном интеллекте. Он также опубликовал разделы о преддиализном лечении, диализе и адекватности диализа в Оксфордском Руководстве по нефрологии и других руководствах. Является лектором комиссии Международного Общества по глобальному развитию нефрологии (ISN-COMGAN), работает в качестве советника по диализу в нескольких странах. Его работы финансировались различными производителями диализной аппаратуры.

Пьетер Мартен тер Вее, доктор медицины, доктор философии, профессор нефрологии, глава департамента нефрологии медицинского центра Университета Врайя, Амстердам, Голландия.

Доктор тер Вее опубликовал более 100 работ, в том числе обзоров и разделов в книгах о почечной гемодинамике, клинической нефрологии и перитонеальном диализе. Является председателем Комитета контроля качества Голландской нефрологической группы (DGN). Кроме того, является председателем Нефрологического педагогического Комитета Голландского Общества нефрологии и членом научного правления Голландского Почечного Фонда. Доктор тер Вее получал исследовательские гранты от Голландского Почечного Фонда и нескольких компаний, в том числе – Baxter Healthcare и Fresenius Medical Care.

Раймонд Ванхольдер, доктор медицины, доктор философии, профессор медицины в Университете Гента, руководитель клиники нефрологии госпиталя Университета Гента, Бельгия.

Доктор Ванхольдер опубликовал более 300 работ, в том числе – обзоров и разделов в руководствах по адекватности диализа, уремической токсичности и различным проблемам клинической нефрологии. Доктор Ванхольдер является членом Управляющего Комитета Исследования результатов лечения в зависимости от проницаемости мембран (MPO). Является членом редакционных коллегий многих журналов. Также является президентом Рабочей Группы по изучению уремической токсичности. Является президентом-основателем Бельгийского Общества нефрологии, Президентом Европейского Общества по искусственным органам (ESAO), членом Совета Европейской Ассоциации диализа и трансплантации (ERA-EDTA) и Голландского Общества нефрологии

(NVVN). Доктор Ванхольдер получил несколько грантов от Baxter Healthcare, Fresenius Medical Care, Gambro, Janssen-Cilag, Novartis, Roche.

Христоф Ваннер, доктор медицины, профессор медицины в Университете Вюрсбурга, глава отделения нефрологии Университетского госпиталя, Германия.

Доктор Ваннер опубликовал более 200 работ, включая обзоры и разделы в книгах о метаболизме, дислипидемии и воспалении при почечной патологии. Является Главным исследователем 4D-trial (Немецкое Исследование диабета у диализных пациентов) по изучению HMG-CoA-редуктазы у диализных пациентов с диабетом. Является одним из редакторов *American Journal of Kidney Disease* и заместителем редактора журнала *Nephrology Dialysis Transplantation*, состоит в редакционных коллегиях нескольких ведущих нефрологических журналов. Президент Кураториума Германского Общества нефрологии. Доктор Ваннер – член группы разработчиков K/DOQI, а именно – рекомендаций по лечению дислипидемии. Получал исследовательские гранты от Fresenius Medical Care, Gambro, Genzyme, Janssen-Cilag.