



С. ПРИЛОЖЕНИЯ (к Рекомендациям для взрослых)

Приложение V. Обоснование и Методы Определения Белкового эквивалента Выведения Азота - БВА(Protein Equivalent of Nitrogen Appearance (PNA))

За более подробным изложением и объяснением кинетики и моделирования мочевины читатель отсылается к ранее опубликованным практическим рекомендациям и работам исследователей-основоположников. Рабочая Группа по Питанию DOQI поддерживает предыдущие рекомендации DOQI относительно Kt/V и предлагает новые материалы, касающиеся выровненного eKt/V, и новые рекомендации по стандартизации Белкового эквивалента Выведения Азота - стБВА (стБВА). Рабочая Группа понимает, что диализные центры могут использовать разнообразные методы определения Kt/V и стБВА. Они могут варьировать от использования ранее опубликованных номограмм до расчета кинетики мочевины методом многократного пересчета двух формул. Рабочая Группа не ставит своей задачей назвать лучший способ, но подчеркивает, что только перечисленные в Приложении формулы предпочтительны для использования. Термин стБВА (nPNA) будет использоваться вместо стСКБ (стандартизованной Скорости Катаболизма Белка) там, где последний применялся в ранее опубликованных работах.

ОБОСНОВАНИЕ

Результаты [Национального Кооперативного Диализного Исследования] (NCDS) привели к механистическому анализу адекватности диализа на основе клиренса сольвентов (растворенных веществ).²⁴³ Две важных концепции выведены из этого анализа: клиренс мочевины (мера диализной дозы, независимая от катаболизма белков) и стБВА (мера выведения азота белков, независимая от диализной дозы). Высказывалось суждение, что Kt/V и стБВА могут быть связаны чисто математически, так как в их расчете используются общие параметры.²⁴⁴ Возможными причинами такого сцепления называют сцепление ошибок измерения (error coupling), смещенные расчеты (calculation bias) и влияние других переменных (confounding variables).²⁴⁴ Определенный дизайн исследования чувствителен к специфическим ошибкам из-за такой математической связи. Например, одномоментное срезное исследование (cross-sectional) могут страдать от всех трех типов ошибок. Нерандомизированные продолжительные исследования могут испытывать влияние смещенных расчетов и других переменных, а рандомизированные проспективные исследования могут содержать ошибки от смещенных расчетов. Проспективное рандомизированное исследование НЕМО призвано определить физиологическую связь между Kt/V и стБВА.²⁴⁴ Текущие данные говорят о том, что

клиническая связь между Kt/V и стБВА слаба.²⁴⁵ Стандартизованная СКБ не отличалась в группах с $Kt/V = 1,0$ и $Kt/V = 1,4$, но увеличивалась в группе с высоким потреблением белка с диетой (1,3 против 0,9 г/кг/день). Присутствие этих трех типов ошибок в определении и интерпретации Kt/V и стБВА клиницисты должны уверенно распознавать, чтобы корректно интерпретировать Kt/V и стБВА.

Стандартизованный БВА находится под влиянием потребления белка, анаболических и катаболических факторов, таких как кортикостероиды или анаболические гормоны, возможных других не распознанных в настоящее время факторов. Стандартизованный БВА тесно связан с Диетарным Потреблением Белка (ДПБ - DPI) только в состоянии равновесия, то есть только при относительно постоянном потреблении белка и калорийности диеты (колебания $< 10\%$), когда нет существенных внутренних или внешних стрессов, недавно не были вновь назначены или отменены анаболические гормоны и если доза диализа постоянна (при расчете дозы по мочеvine в двух точках). В условиях равновесия и отсутствия всех вышеперечисленных состояний, которые влияли бы на интерпретацию стБВА, можно обоснованно принять, что стБВА отражает ДПБ [DPI]. Как это делается в исследовании НЕМО, рекомендуется полученное из стБВА значение потребления белков параллельно проверять периодически собираемым диетарным дневникам или интервью.

Недавно была ревизована терминология скорости катаболизма белка - СКБ. Аргументом был тот факт, что употребление понятия было неточным, так как интактные протеины, пептиды и аминокислоты теряются в диализат или мочу, не катаболизуясь. Катаболизмом белков в литературе по питанию и метаболизму обозначается абсолютная скорость разрушения белков, измерение которой требует измерения меченых изотопами аминокислот. Абсолютная скорость разрушения белков значительно выше, чем чистая деградация экзогенных и эндогенных белков, реализующихся в экскреции мочеvine.⁶³ Вместо термина скорость катаболизма белков был предложен термин "protein equivalent of total nitrogen appearance" (PNA) - "белковый эквивалент выведения азота" (БВА)⁶³ который находится в согласии с оригинальным определением, предложенным Borah et al.¹³⁷ Рабочая Группа по Питанию DOQI предпочитает использовать термин БВА (PNA) вместо СКБ и предлагает принять его диализному сообществу из-за того, что он более точен и лучше отражает физиологию.

БВА можно стандартизовать (стБВА), чтобы получить возможность сравнения этого показателя у пациентов различного размера тела. Наиболее удобный показатель размера тела - объем распределения мочеvine (V), так как он рассчитывается по моделированию мочеvine, эквивалентен общему объему воды тела, высоко коррелирует с безжировой или тощей массой тела. Общий вес тела - неудачный фактор для стандартизации PNA, поскольку выведение азота не зависит от жира тела. Однако, поскольку V мало знаком клиницистам и еще не воспринят широко, принято переводить V в стандартизованный вес тела делением его на 0,58, среднюю фракцию общего объема воды в общем весе тела. В результате стБВА выражается как эквивалентное (выведению азота) количество граммов белка в расчете на килограмм веса в день, но важно отметить, что в знаменателе используется не действительный вес тела, а идеализированный или стандартизованный вес, полученный как $V/0,58$. Тогда для расчета, например, ДПБ [DPI] для пациента, удовлетворяющего всем описанным выше критериям состояния равновесия, стБВА следует умножать не на действительный вес, а на $V/0,58$.

Рабочая Группа считает, что идеальный вес тела (aBW_{ef}), который очень тесно коррелирует с общим объемом воды тела, является адекватным знаменателем для стандартизации БВА. Идеальный вес тела лучше, чем $V/0,58$ подходит для истощенных

или отечных пациентов. Как и многие физиологические величины, БВА лучше может коррелировать с площадью поверхности тела, но поскольку общий объем воды тела хорошо коррелирует с площадью поверхности тела в диапазоне размеров тела взрослых пациентов, объем распределения мочевины представляется обоснованной заменой.

Методы определения БВА (СКБ) различаются для ГД и ПД из-за разного способа расчета общего выведения азота (ОВА - [TNA - total nitrogen appearance]). ОВА является суммой всех выведений азота, включая кожу, кишечник, мочу и диализат. Методика измерения ОВА является дорогостоящей, трудоемкой и непрактичной для рутинного использования в клинике. У метаболически стабильных пациентов выведение азота через кишечник и кожу постоянно и его можно игнорировать ради простоты подсчета. Общее выведение азота (ОВА) высоко коррелирует с выведением азота мочевины (UNA или U_{24} для расчета в ммоль/л мочевины) ([137,150,246-248](#)). Хотя корреляция и сильна, 95% доверительный интервал составляет $\pm 20\%$ от среднего значения.²⁴⁹ Регрессионное равенство, используемое для оценки ОВА по UNA (U_{24}) может быть неточным при необычно больших потерях белка в диализат, высокой экскреции аммония или значимо позитивном или негативном азотном балансе.⁶³

Формулы для расчета однопулового Kt/V ($spKt/V$) и БВА (СКБ) можно разделить на две группы: основанные на измерении мочевины в трех временных точках и на двух измерениях мочевины.

Метод двух проб мочевины сложнее, чем метод трех проб, поскольку он требует компьютерной итерации в течение целой недели диализа для получения G (скорости генерации мочевины). Метод трех проб мочевины рассчитывает скорость генерации мочевины (G) по разности уровней мочевины в конце первого сеанса и в начале второго. Он также требует итерации и компьютерных расчетов, но только на протяжении одного сеанса диализа и одного междиализного интервала. Метод двух проб рассчитывает G из абсолютных значений додиализной концентрации мочевины (C_0) и Kt/V . Поскольку C_0 определяется как скоростью генерации мочевины G , так и Kt/V , при известном Kt/V (рассчитанном по снижению мочевины за сеанс диализа) G можно определить из абсолютного значения C_0 (сложной итерационной схемой на протяжении недели). Отметим, что абсолютное значение C_0 не используется для расчета Kt/V , которое определяется логарифмом отношения C_0/C . Хотя метод трех проб математически проще, в исполнении он оказывается сложнее, так как требуется ожидание в 48 - 72 часов до получения третьей пробы. Это также более узкое измерение G , поскольку ограничено одним междиализным промежутком, кроме того, результатами может манипулировать больной, предупрежденный о последующем заборе крови двумя предыдущими. К счастью, были разработаны номограммы (и подтверждена обоснованность их применения) для расчета БВА по до- и последиализным пробам мочевины крови на одном сеансе.²⁵⁰

Формулы для Определения $spKt/V$, V и БВА (СКБ) у пациентов на ГД и ПД

Гемодиализ. Две пробы, однопуловая модель с изменяющимся объемом:

Для начала недели

$$БВА = \frac{2,8 * C_0}{36,3 + 5,48 * |spKt/V| + 53,5 / |spKt/V|} + 0,168$$

Формула 8

Для середины недели

$$\text{БВА} = \frac{2,8 \cdot C_0}{25,8 + 1,15 \cdot |\text{spKT}/V| + 56,4/|\text{spKT}/V|} + 0,168$$

Формула 9

Для конца недели

$$\text{БВА} = \frac{2,8 \cdot C_0}{16,3 + 4,3 \cdot |\text{spKT}/V| + 56,6/|\text{spKT}/V|} + 0,168$$

Формула 10

где C_0 - концентрация мочевины крови в ммоль/л до диализа (если используется значение BUN - азота мочевины в мг%, то из числителя формул 8-10 надо изъять коэффициент 2,8). C_0' коррекция C_0 для пациентов со значимой остаточной функцией почек по формуле:

$$C_0' = C_0 [1 + (0,79 + (3,08)/(Kt/V))Kt/V]$$

Формула 11

Kt - остаточный почечный клиренс мочевины в мл/мин, C_0' и C_0 измеряются в ммоль/л (чтобы концентрацию BUN (мг/дл) - азота мочевины крови перевести в значение концентрации мочевины в ммоль/л надо ее численное значение мочевины разделить на 2,8), объем распределения мочевины V - в литрах. Поскольку ошибка при использовании этих формул колеблется от 3,7% (окончание недели) до 8,39% (начало недели), а коэффициент корреляции r - в диапазоне от 0,9982 до 0,9930, Рабочая Группа считает, что они представляют собой отличное приближение к упрощенному измерению БВА (СКБ).

Рабочая Группа по Адекватности Гемодиализа DOQI рекомендовала использовать формулу натурального логарифма для расчета Kt/V :

$$\text{spKT}/V = -\ln(R - 0,8 \cdot t) - (4 - (3,5 \cdot R)) \cdot UF/V$$

Формула 12

где R - отношение последиализной к додиализной концентрации мочевины (поскольку используется соотношение концентраций, формула не меняется в зависимости от единиц измерения), t - время сеанса диализа в часах, UF - объем ультрафильтрации в литрах, W - вес после диализа в кг.²⁵¹ Множество ошибок могут совершаться при расчетах СКБ, Kt/V и U_{24} . Чтобы уменьшить влияние ошибок и стандартизовать измерение мочевины, образец крови следует брать с использованием методики Медленного Потока/Остановки Насоса, рекомендованной Рабочей Группой по Адекватности Гемодиализа. Подробное обсуждение рекомендаций по технике забора и разрешению проблем можно найти в Практических Рекомендациях по Адекватности Гемодиализа DOQI.^{252,253}

Рабочая Группа по Адекватности Гемодиализа DOQI рекомендовала использовать следующие формулы Кинетического Моделирования Мочевины (КММ - УММ) в однопуловой модели с тремя образцами крови. Они должны использоваться с уже существующим программным обеспечением в тех центрах, которым доступен расчет по формальному КММ. Эти формулы предполагают трехразовый диализ в неделю.

$$\text{Formula 1} \quad V_t = Q_f \cdot t \left[\left[1 - \frac{G - C_t(K + K_r - Q_f)}{G - C_0(K + K_r - Q_f)} \frac{Q_f}{K + K_r - Q_f} \right]^{-1} - 1 \right]$$

$$\text{Formula 2} \quad G = \frac{(K_r + \alpha) \left[C_0 - C_t \left(\frac{V_t + \alpha \theta}{V_t} \right)^{-\frac{K_r + \alpha}{\alpha}} \right]}{1 - \left(\frac{V_t + \alpha \theta}{V_t} \right)^{-\frac{K_r + \alpha}{\alpha}}}$$

где V_t - объем после диализа; Q_f - скорость сокращения объема в ходе диализа (разница между после- и додиализным весом, деленная на длительность диализа); G - междиализная скорость генерации мочевины (БВА); K и K_r - клиренс диализатора и почек по мочеvine; C_t и C_0 - концентрации азота мочевины крови (BUN) в конце и начале диализа; α - скорость междиализного увеличения объема (рассчитывается делением междиализной прибавки веса на длительность междиализного интервала тета (θ)); и C_0' - додиализная концентрация BUN перед следующим сеансом диализа. Начальное определение V_t производится по антропометрическим данным или по регрессионной формуле, представленной в Приложении В Практических Рекомендаций по Адекватности Гемодиализа.²⁵⁴

Важно понимать, что $spKt/V$ переоценивает действительную обеспеченную дозу диализа из-за невыровненного распределения мочевины (disequilibrium). Однопуловая $spKt/V$ в действительности измеряет удаление мочевины диализатором, а не действительное очищение пациента от мочевины (так называемый клиренс пациента). По мере укорочения диализного времени и интенсификации диализа ошибка в определении диализной дозы возрастает, поскольку усиливается эффект выравнивания уровней мочевины (после диализа). Неравномерность распределения мочевины происходит от диффузионного дизэквилибриума между водными секторами тела (зависимого от биологических мембран), дизэквилибриума потоков из-за различий в кровотоках между разными тканями и органами и дизэквилибриума, вызванного сердечно-легочной рециркуляцией крови. Последний вид дизэквилибриума наблюдается только у пациентов с артерио-венозным гемодиализным доступом, но не при вено-венозном гемодиализе. Ошибки из-за мембранного, потокового и рециркуляционного дизэквилибриума нарастают по мере укорочения диализного времени и увеличения интенсивности диализа (например, при увеличении кровотока Q_b). По этим причинам было разработано более точное описание обеспеченной дозы диализа, при котором используется выровненная последиализная концентрация мочевины и исключается необходимость держать пациента в течение часа после диализа для получения пробы крови с истинной выровненной концентрацией мочевины.²⁵⁵ Рабочая Группа рекомендует использовать эффективный клиренс (очищение от мочевины) больного вместо однопулового $spKt/V$.

$$eKt/V = spKt/V - (0.6)(K/V) + 0.03$$

Формула 15

где K/V - (интенсивность диализа) выражена в часах⁻¹.

$$K/V = (spKt/V)/t \quad \text{Формула 16}$$

Перитонеальный диализ. Формулы для расчетов БВА (СКБ) у пациентов ПД были подтверждены для ПАПД. Однако, они применимы ко всем модальностям ПД. У пациентов на ПД применимы следующие формулы (выраженные в граммах за 24 часа):

$$\text{БВА(СКБ)} = 15.7 + 20,92 \times U_{r24} \quad \text{В} \\ \text{Формула 17}$$

$$\text{БВА(СКБ)} = 34.6 + 16,41 \times U_{r24} \\ \text{Формула 18}$$

$$\text{БВА(СКБ)} = 10.76 \times (1,93 \times U_{r24} + 1.46) \\ \text{Формула 19}$$

$$\text{БВА(СКБ)} = 20.1 + 21 \times U_{r24} \\ \text{Формула 20}$$

Выведение Мочевины (U_{r24}) рассчитывается по 24-х часовой экскреции мочевины в перитонеальный диализат, остаточной почечной экскреции и (если оно есть) добавлением увеличения общего содержания мочевины в теле (рассчитанном как увеличение концентрации мочевины, умноженном на объем распределения мочевины V и деленном на время этого нарастания):

$$U_{r24} = (V_d \times U_{r_p} + V_u \times U_{r_u})/t \\ + dU_{r_p} \times V/t \quad \text{Формула 21}$$

где V_d и V_u - объемы диализата и мочи в литрах, t - время сбора проб в сутках, U_{r_D} и U_{r_U} - концентрации мочевины в диализате и моче, собранных за время t , а dU_{r_p} - изменение концентрации мочевины за время t . Поскольку уровень мочевины диализата меняется за сутки незначительно, формулу можно сократить до

$$U_{r24} = (V_d \times U_{r_p} + V_u \times U_{r_u})/t \\ \text{Формула 22}$$

Стандартизация БВА для Пациентов на ГД и ПД

Белковый эквивалент Выведения Азота необходимо стандартизовать или скорректировать на специфический размер тела. Наиболее общепринятая стандартизация (рекомендуемая и Рабочей Группой по Адекватности Гемодиализа) - это деление на $V/0.58$ (идеализированный или стандартизованный вес, полученный делением общего объема воды тела V на 0,58 - стандартную долю воды в массе тела²⁵¹):

$$\text{стБВА (стСКБ) (г/кг/сут)} = (\text{БВА})/(V/0.58) \\ \text{Формула 23}$$

Нет данных за то, чтобы поддерживать другие методы стандартизации, но стандартизация по скорректированной безотечной массе тела (aBW_{ef}) может оказаться предпочтительной методикой.⁶³ Рабочая Группа по Питанию DOQI рекомендует использовать следующую формулу для стандартизации ([Положение 12](#)):

$$\text{стБВА} = (\text{БВА})/aBW_{ef} \quad \text{Формула 24}$$

где aBW_{ef} - актуальный безотечный вес тела.

Расчеты V ²⁵²

Антропометрическое определение объема распределения мочевины.

Формула Watson:

$$\begin{aligned} \text{Муж.: Общий объем воды тела (ООВ)} \\ = 2.447 - (0.09156 \times \text{возраст}) \\ + (0.1074 \times \text{рост}) + (0.3362 \times \text{вес}) \end{aligned} \quad \text{Формула 25}$$

$$\begin{aligned} \text{Жен.: Общий объем воды тела (ООВ)} \\ = -2.097 + (0.1069 \times \text{рост}) \\ + (0.2466 \times \text{вес}) \end{aligned} \quad \text{Формула 26}$$

Формула Hume-Weyer:

$$\begin{aligned} \text{Муж.: Общий объем воды тела (ООВ)} \\ = (0.194786 \times \text{рост}) + (0.296785 \times \text{вес}) \\ - 14.012934 \end{aligned} \quad \text{Формула 27}$$

$$\begin{aligned} \text{Жен.: Общий объем воды тела (ООВ)} \\ = (0.34454 \times \text{рост}) + (0.183809 \times \text{вес}) \\ - 35.270121 \end{aligned} \quad \text{Формула 28}$$

где V - общий объем воды (ООВ).

Формулы Watson и Hume-Weyer получены при обследовании здоровых лиц, и их применимость для пациентов с тХПН вызывает вопросы. При сравнении результатов расчетов Общего Объема Воды (ООВ) с данными, полученными при помощи исследования биоэлектрического импеданса (BIA), выясняется, что расчеты по формулам недооценивают ООВ примерно на 7,5%.

ООВ по данным BIA

$$\begin{aligned} \text{ООВ} = & -0.07493713 \times \text{возраст} - 1.01767992 \\ & \times \text{пол} + 0.12703384 \\ & \times \text{рост} - 0.04012056 \times \text{вес} + 0.57894981 \\ & \times \text{диабет} - 0.00067247 \times \text{вес}^2 \\ & - 0.0348146 \times (\text{возраст} \times \text{пол}) \\ & + 0.11262857 \times (\text{пол} \times \text{вес}) \\ & + 0.00104135 \times (\text{возраст} \times \text{вес}) \\ & + 0.00186104 (\text{рост} \times \text{вес}) \end{aligned} \quad \text{Формула 29}$$

где некоторые параметры включаются только для мужчин или больных с диабетом (если это женщина или пациент без диабета, значения этих составляющих равно нулю). ²⁵⁸

© 2000 National Kidney Foundation, Inc

web version created by [cyberNephrology™](#) and [The Nephron Information Center](#)

[Домашняя страница NKF](#) | [Общие положения](#) | [Анемия](#) | [Гемодиализ](#) | [Перитонеальный диализ](#) | [Сосудистый доступ](#) | [Питания](#)