

© А.Н.Васильев, Н.Я.Губарь, А.В.Смирнов, Е.Д.Суглобова, 2008
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:542.67

А.Н. Васильев¹, Н.Я. Губарь², А.В. Смирнов^{2,3}, Е.Д. Суглобова³

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕДИЛЮЦИОННОЙ ОН-ЛАЙН ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

A.N. Vasiliev, N.Ya. Gubar, A.V. Smirnov, E.D. Suglobova

THE EXPERIENCE OF USE OF PREDILUTIONARY ON-LINE HEMODIAFILTRATION IN PATIENTS WITH END STAGE RENAL DISEASE

¹ Кафедра нефрологии и диализа, ² Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ³ Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ: на основании изучения динамики клинико-лабораторных показателей дать комплексную оценку эффективности применения предилуционной гемодиализации при ТПН. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Общее количество обследованных пациентов составило 86 человек. При рандомизации выборки, были выделены 46 пациентов, которые были разделены на две группы: основной группе (25 пациентов) вместо процедуры гемодиализа проводилась предилуционная он-лайн гемодиализация в среднем 12,5 часов в неделю. Контрольная группа (21 пациент) получала хронический гемодиализ той же продолжительности. Наблюдение за пациентами основной (ГДФ) и контрольной группы (ГД) проводилось в течение 1,5 мес. – 6 недель – 20 сеансов ЗПТ. Наиболее частой причиной развития терминальной ХПН, у больных основной группы был хронический гломерулонефрит (74%), хронический пиелонефрит (4%), поликистоз почек (8%), сахарный диабет (4%), системный васкулит (8%); у пациентов контрольной группы – хронический гломерулонефрит (71%), хронический пиелонефрит (14%), поликистоз почек (10%), сахарный диабет (6%). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Показано положительное воздействие предилуционной он-лайн гемодиализации на показатели гемодинамической стабильности и дозы диализа ($p < 0,001$), фиксировался рост ЛПВП ($p < 0,004$), выявлено снижения уровня общего гомоцистеина ($p < 0,001$) и С-реактивного белка ($p < 0,002$). Отмечалось достоверное снижение додиализного уровня фосфата ($p < 0,015$), и паратиреоидного гормона ($p < 0,003$), а также значимый рост показателей красной крови. Выявлено снижение уровня общего белка и альбумина плазмы у пациентов, получавших терапию ГДФ ($p < 0,005$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Применение предилуционной он-лайн гемодиализации в течение 1,5 месяцев оказывает комплексное положительное влияние на большинство показателей обмена веществ у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

Ключевые слова: Гемодиализация, гемодиализ, конвекция, терминальная почечная недостаточность.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation: on the basis of the investigation of the dynamics of clinical and laboratory data to give a complex evaluation of the effectiveness of predilutionary hemofiltration in ESRD. **PATIENTS AND METHODS.** The total number of investigated patients was 86. After randomization, 46 patients were picked, and divided into two groups: main group (25 patients) instead of hemodialysis procedure had an predilutionary on-line hemofiltration of the mean of 12,5 hours per week. The control group (21 patient) had chronic hemodialysis of the same duration. The observation on the main (HDF) and control (CG) groups was made during 1,5 month – 6 weeks – 20 sessions of RRT. The most often cause for the development of the terminal stage of HRF, in the main group patients with was chronic glomerulonephritis (74%), chronic pielonephritis (4%), renal polycystosis (8%), diabetes (4%), system vasculitis (8%); in the control group patients – glomerulonephritis (71%), chronic pielonephritis (14%), renal polycystosis (10%), diabetes (6%). **RESULTS.** The positive effect of predilutionary on-line hemofiltration on the data that characterizes the hemodynamic stability and dialysis doze ($p < 0,001$), the increase of LPLD was noted ($p < 0,004$), also was noted the decrease in the level of total homocystein ($p < 0,001$) and C-reactive protein ($p < 0,002$). The reliable decrease in the dilatational level of phosphate ($p < 0,0015$) and parathyroid hormone ($p < 0,003$) was noted, and also a valuable increase in the red blood values. A decrease of the total protein level and plasma albumin in patients receiving HDF therapy was observed. **CONCLUSION.** The use of predilutionary on-line hemofiltration during the 1,5 month has a complex positive effect on the majority of the values of the substance exchange in the patients with terminal renal failure.

Key words: hemofiltration, hemodialysis, convection, end stage renal disease.

ВВЕДЕНИЕ

В середине прошлого столетия внедрение гемодиализа в повседневную практику позволило

продлить жизнь ранее обреченным больным. Однако, данный метод заместительной почечной терапии (ЗПТ), моделируя экскреторную функцию почек в основном с помощью физико-химического процесса диффузии, не мог полностью решить про-

Губарь Н.Я. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17. Тел.: (812)234-57-36 E-mail:ngubar@gmail.com

блем коррекции обмена веществ при терминальной почечной недостаточности (ТПН) [1]. Постепенно, с увеличением продолжительности жизни пациентов на гемодиализе (ГД), вследствие прогрессирования метаболических нарушений, на первый план выдвинулись клинические проблемы, обусловленные расстройствами углеводного, липидного, белкового, кальций-фосфорного обменов [2,3]. Так, например, прогрессирование уремической дислипопроотеидемии привело к ускоренному атерогенезу у больных, получающих лечение гемодиализом и к возрастанию сердечно-сосудистой смертности [4,5,6]. В результате доля сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре летальности на диализе в настоящее время составляет от 40% до 50% [7,8], а риск смерти от ИБС у данной категории больных примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции населения [9,10]. Весомую роль в клинической картине у данного контингента пациентов стали играть нарушения кальций-фосфорного обмена [11], клинически проявляющиеся симптомами тяжелого вторичного гиперпаратиреоза [12]. Существенное значение в динамике показателей смертности и выживаемости, у пациентов на хроническом гемодиализе имеют также нарушения белкового обмена [13], тяжелые проявления диализного амилоидоза [14], анемии [15].

Появление большинства из этих проблем было обусловлено не только потерей вклада инкреторной функции почек в регуляцию гомеостаза, но и также связано с недостаточным очищением крови от токсических веществ [16]. Диффузия – перенос веществ по градиенту концентрации через полупроницаемую мембрану, который происходит на гемодиализе (ГД), не позволяет элиминировать достаточный спектр средномолекулярных веществ [17]. В связи с этим в середине 70-х годов была предложена и внедрена методика [18], основанная на конвекционном массопереносе через высокопроницаемую мембрану больших объемов ультрафильтрации и растворенных в нем средне- и низкомолекулярных веществ (процесс конвекции). Первоначально широкому внедрению в повседневную практику гемофильтрации (ГФ) помешали серьезные технические сложности и высокая себестоимость процедуры, обусловленная необходимостью использования больших объемов (до 40–45 литров) стерильного, апиrogenного замещающего раствора «в мешках» на каждую процедуру [19]. В середине 90-х годов была предложена модификация – гемодиофильтрация (ГДФ) он-лайн, которая позволила изготавливать замещающий раствор (субститут) из диализирующего в ходе самой процедуры ЗПТ [20]. Большие объемы обмена субститута в

результате процессов конвекции позволяют добиться высокой эффективности в элиминации средномолекулярных токсинов.

До настоящего времени в отечественной литературе опубликовано недостаточно работ, позволяющих сделать окончательные выводы об эффективности данной методики в сравнении со стандартным гемодиализом. Кроме того, не производилась оценка данного метода в формате кратковременного реабилитационного воздействия на больного, находящегося на хроническом ГД, с комплексной оценкой показателей качества жизни.

Таким образом, для более широкого применения различных модификаций ГДФ в клинике необходима разработка научно-обоснованных показаний к его использованию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Общее количество обследованных в ходе нашей работы пациентов составило 86 человек. В дальнейшем, при рандомизации выборки, было выделено 46 пациентов, которые были разделены на две группы: основной группе (25 пациентов) вместо процедуры гемодиализа проводилась преддилюционная он-лайн гемодиофильтрация в среднем 12,5 часов в неделю. Контрольная группа (21 пациент) получала хронический гемодиализ той же продолжительности. Как гемодиализ, так и гемодиофильтрация выполнялись в бикарбонатном режиме.

Наблюдение за пациентами основной (ГДФ) и контрольной группы (ГД) проводилось в течение 1,5 мес. – 6 недель – 20 сеансов ЗПТ. Наиболее частой причиной развития терминальной ХПН, у больных основной группы был хронический гломерулонефрит (74%), хронический пиелонефрит (4%), поликистоз почек (8%), сахарный диабет (4%), системный васкулит (8%); у пациентов контрольной группы – хронический гломерулонефрит (71%), хронический пиелонефрит (14%), поликистоз почек (10%), сахарный диабет (6%). Обе группы были схожи по основным характеристикам: пол, возраст, длительность заместительной почечной терапии, междиализные прибавки массы, длительность сеанса диализа, КТ\V, URR, гемоглобин, уровень артериального давления.

Преддилюционная он-лайн гемодиофильтрация выполнялась на аппаратах Bellco Formula 2000 (Bellco S.p.a. (Италия)) с использованием дополнительного блока для одновременного производства замещающего раствора, двух специальных фильтров: по воде – Milipure, по диализирующему раствору – Forclean (Bellco S.p.a. (Италия)) и третьего фильтра для дополнительной очистки заме-

щающего раствора, входящего в состав диализатора PHF 0719 (Bellco S.p.a. (Италия)).

Для ГДФ применялись высокопроницаемые полиэфирсульфоновые гемодиалиты PHF 0719 площадью от 1,9 м² с показателями клиренса по основным веществам (скорость потока крови 300 мл/мин, диализирующего раствора 500 мл/мин, замещающего раствора – 100 мл/мин): мочевины – 244 мл/мин, креатинин – 241 мл/мин, фосфат – 220 мл/мин, Витамин В₁₂ – 185 мл/мин.

ГДФ проходила в режиме преддилюции со скоростью подачи замещающего раствора 120 мл/мин, в зависимости от скорости кровотока (в среднем скорость замещения составляла 1/2 – 1/3 от кровотока). За одну процедуру объем инфузии субстрата составлял 32±3,4л.

Пациентам основной группы, получавшим заместительную почечную терапию гемодиалитацией, было выполнено суточное кардиомониторирование на аппарате «Кардиотехника 4000+АД» (Институт кардиологической техники, ЗАО «Инкарт»). Суточное кардиомониторирование осуществлялось в течение 24 часов, исключая время, в течение которого проводился сеанс ГДФ. В основной группе исследование проводилось перед началом и по окончании 6-недельного периода наблюдения.

В начале и по окончании наблюдения пациентам выполнялись стандартные биохимические обследования крови до и после процедур, данные о результатах которых заносились в исследовательскую карту.

Определение липидного спектра (холестерин, α -холестерин, триглицериды) проводили энзиматическим колориметрическим методом. Кроме того, определялись ЛП(α) иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактива Randox на приборе ADVJA-1650 (Bayer, Германия), и АпоА₁ и АпоВ – методом кинетической иммунонефелометрии с использованием реактивов Beckman Coulter на приборе Array-360 (Beckman).

Определение общего гомоцистеина в плазме крови больных производили посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии по оригинальной методике, разработанной в лаборатории биохимии НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова [21].

В качестве интегрального показателя воспалительного стресса определяли С-реактивный белок количественным high-sensitivity иммунотурбодиметрическим методом с использованием гиперчувствительного реактива Roche Tina Quant (Швейцария) на приборе ADVJA-1650 (Bayer, Германия).

Помимо рутинного определения в плазме крови пациентов фосфат-иона, ионизированного каль-

ция и общего кальция, проводили определение паратиреоидного гормона с помощью интактного иммунохимического анализа с использованием электрохемилюминесценции с применением реактива »Roche Diagnostics» на анализаторе «Elecsys 1010» (Hoffmann-La Roche (Германия))

Помимо объективного обследования больных, включавшего в себя целый ряд биохимических и инструментальных показателей, исходя из поставленных целей, в настоящей работе проводили субъективную оценку качества жизни больных, получавших терапию гемодиалитацией. Все пациенты, получавшие заместительную почечную терапию гемодиалитацией, до начала наблюдения и по его окончании были опрошены при помощи опросника SF-36 [22].

Результаты обрабатывались с использованием программы Statistica 6.0 и представлены в виде $X \pm SD$. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). Применялись ранговые корреляции Спирмена, критерии Вилкоксона, Манна-Уитни. Критический уровень достоверности принимали равным 0.05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе нашей работы, у пациентов ГДФ и ГД проводился динамический контроль за показателями степени очистки в ходе сеанса заместительной почечной терапии. Для этого использовались стандартные показатели КТ/V и URR%. Несмотря на то, что используемый нами метод – преддилюционная он лайн ГДФ – подразумевает под собой введение замещающего раствора непосредственно в кровь больного перед диализатором и тем самым снижает должный градиент концентрации, большие объемы ультрафильтрации, достигавшие 40 л за один сеанс, позволили достичь значимых изменений указанных выше показателей: URR 62.5±9.15; 71.1±8.53; $p=0.001$. КТ/V 1.29±0.34; 1.67±0.45; $p=0.002$.

Пациентам из основной группы проводилось суточное мониторирование АД в междиализный период в начале и по окончании шестинедельного периода наблюдения. В ходе сравнения пациентов основной группы (ГДФ) по уровню ночного снижения диастолического давления в начале и по окончании периода наблюдения было выявлено увеличение группы дипперов с 22% до 55%, как за счет снижения количества пациентов в группе нондипперов (с 62% до 38%), так и за счет уменьшения численности найтпикеров (с 16% до 5%).

В целом это отразилось на показателях степени ночного снижения систолического и диастоли-

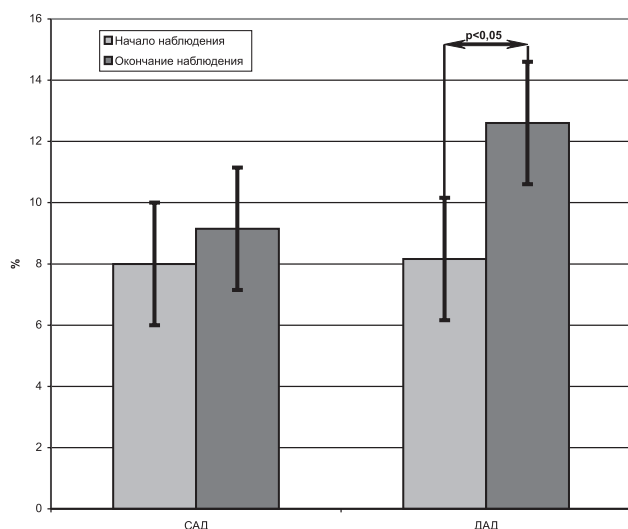


Рис. 1. Степень ночного снижения систолического и диастолического артериального давления при ведении больных на ГДФ в начале и в конце периода наблюдения.

Таблица 1
Эффективность воздействия ГДФ на уровень АпоА1

	Среднее значение		Z-критерий	p
	Пациенты на ГДФ	Пациенты на ГД		
АпоА1	0,06	0,01	-2,31	0,02

Таблица 2
Распределение пациентов основной группы (ГДФ) по уровню общего гомоцистеина в начале наблюдения и на момент окончания наблюдения (n=25)

	Начало наблюдения	Окончания наблюдения
Норма (до 15 мкмоль/л)	-	7%
Пограничная ($12 \leq \text{Гци} < 15$ мкмоль/л)	7%	7%
Умеренная ($15 \leq \text{Гци} < 30$ мкмоль/л)	35%	64%
Промежуточная ($30 \leq \text{Гци} < 100$ мкмоль/л)	58%	14%
Тяжелая ($\text{Гци} > 100$ мкмоль/л)	-	-

Таблица 3
Динамика концентрации общего гомоцистеина в плазме крови у пациентов ГДФ (n=25)

Показатель	Содержание, ммоль/л $\bar{X} \pm \text{SD}$	p(t-тест)
Гци (до)	$30,95 \pm 13,4$	0,01
Гци (после)	$25,19 \pm 11,15$	

ческого артериального давления следующим образом (рис. 1).

Оценка нарушений липидного обмена включала в себя развернутый анализ липидного спектра крови с определением АпоА1, АпоВ и ЛП(а). После окончания наблюдения статистически значимые изменения были отмечены в показателях $\pm$ -холестерина ($p < 0.05$) и, соответственно, коэффициента

атерогенности ($p < 0.05$). При оценке эффективности воздействия типа ЗПТ методом непараметрического статистического анализа выявлено достоверное влияние ГДФ на уровень АпоА1 по сравнению с ГД (табл. 1).

Изучение концентрации гомоцистеина у пациентов, получавших терапию ГДФ, выявило следующие изменения (табл. 2).

В ходе нашего наблюдения за больными было выявлено достоверное снижение уровня общего гомоцистеина в группе больных, получавших терапию ГДФ (табл. 3).

В нашем наблюдении в группе больных, получавших терапию ГДФ, исходный уровень альбумина был достоверно выше ($35,49 \pm 4,6$; $32,33 \pm 2,4$; $p < 0,05$) по отношению к контрольной группе. После шести недель наблюдения достоверных различий в двух группах не выявлялось ($34,24 \pm 6,2$; $33,57 \pm 3,7$; $p > 0,05$), что было обусловлено умеренным увеличением уровня альбумина крови (с $32,33 \pm 2,4$ до $33,57 \pm 3,7$; $p > 0,05$) в группе больных, получавших лечение гемодиализом, и со снижением концентрации альбумина в крови в группе пациентов, лечившихся ГДФ ($35,49 \pm 4,6$; $34,24 \pm 6,2$; $p > 0,05$). Показатели уровня общего белка значимых отличий на момент начала периода наблюдений не имели: $64,96 \pm 5,02$ для пациентов, получавших терапию ГДФ против $65,38 \pm 4,44$ для контрольной группы больных. За время наблюдения весь контингент пациентов в основной и контрольной группах получал стандартную нутритивную поддержку «Нутрикомб» (B. Braun, Германия). По истечении периода наблюдения достоверные отличия фиксировались как в основной группе до и после проведения курса ГДФ терапии ($64,96 \pm 5,02$; $62,56 \pm 4,61$; $p < 0,05$), так и в сравнении с контрольной группой ($62,56 \pm 4,61$; $66,38 \pm 4,7$; $p < 0,05$).

У всех пациентов определяли сывороточную концентрацию фосфат-иона перед подключением к аппарату искусственная почка и по окончании процедур ГД и ГДФ. При оценке динамики элиминации фосфат-иона в начале наблюдения и в конце проводимого исследования – по истечении 6-недельного срока – значимых различий выявлено не было. Как ГДФ ($2,19 \pm 0,76$ против $1,16 \pm 0,34$ в начале наблюдения, $p < 0.00001$; $1,86 \pm 0,62$ против $0,94 \pm 0,24$ по окончании наблюдения; $p < 0.001$), так и ГД ($0,94 \pm 0,24$ против $1,86 \pm 0,53$ в начале наблюдения, $p < 0.0001$; $1,03 \pm 0,29$ против $0,99 \pm 0,29$ по окончании наблюдения, $p < 0.001$) приводят к значительному снижению фосфат-иона в крови. Степень этой коррекции одинакова, однако по завершении курса терапии ГДФ было отмечено значимое снижение

Таблица 4

Додиализный уровень фосфат-иона в основной (ГДФ) группе пациентов в начале и по окончании наблюдения (t-тест для связанных выборок)

Показатель(ммоль/л)	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD	p
Додиализный фосфат в начале наблюдения	2,19±0,76	0,015
Додиализный фосфат по окончании наблюдения	1,86±0,62	

Таблица 5

Содержание ПТГ в плазме крови пациентов ГДФ с вторичным гиперпаратиреозом в начале и по окончании периода наблюдения

Показатель	Пациенты ГДФ (n=10) X±SD	p
ПТГ в начале наблюдения	229.48±72.96	0,038
ПТГ по окончании наблюдения	202.07±85.00	

вышенным уровнем паратиреоидного гормона, была выделена отдельная подгруппа (n=10) с выраженными клинико-лабораторными проявлениями вторичного гиперпаратиреоза. Получены достоверные различия уровня ПТГ (табл. 5).

В качестве интегрального параметра, характеризующего состояние микровоспаления (inflammation) у пациентов, мы выбрали С-реактивный белок, в настоящее время считающийся наиболее адекватным показателем воспаления. Результаты определения СРБ в сыворотке крови больных high-sensitivity иммунотурбидиметрическим методом представлены в табл. 6.

Как следует из табл. 6, после окончания курса ГДФ было достигнуто достоверное снижение сывороточной концентрации СРБ.

В ходе нашей работы проводился динамический контроль показателей красной крови. На начальном этапе наблюдения за больными основной

Таблица 6

Содержание СРБ в сыворотке крови пациентов, получавших терапию ГД и ГДФ

Показатель	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD	Пациенты ГД (n=21) X±SD	p (t-критерий)
СРБ до начала наблюдений	5.34 ±7.30	7.2 ±8.86	0.36
СРБ после окончания наблюдений	2.77 ±3.51	7.87 ±8.30	0.00011

и контрольной групп достоверных различий по показателям уровня гемоглобина и гематокрита выявлено не было. По истечении 6-недельного срока средние значения концентрации гемоглобина и гематокрита оказались достоверно выше у больных основной группы по сравнению с больными, получавшими терапию ГД. (табл. 7).

Таблица 7

Содержание гемоглобина крови и гематокрит пациентов ГДФ и ГД на момент окончания наблюдения

	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD	Пациенты ГД (n=21) X±SD	p (t-критерий)
Гемоглобин	96,7±14,5	84,0±17,7	0,010
Гематокрит	30,5±4,7	26,2±4,4	0,003

Исходя из целей нашей работы, всем пациентам проводилось тестирование по опроснику SF-36 в начале и по окончании периода наблюдения.

Использование непараметрического критерия Вилкоксона для парных сравнений выявило достоверность изменений за время проведения исследования по 5 показателям: физическое функционирование; ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; общее состояние здоровья; жизненная активность; психическое здоровье

Таблица 8

Показатели качества жизни в группе пациентов ГДФ

Показатель	Пациенты ГДФ (n=25) X±SD		Z	p
	Начало наблюдения	Окончание наблюдения		
Физическое функционирование	38,63±19.24	48,18±26.29	2,02	0,04
Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием	2,27±7.53	31,81±41.96	2,02	0,04
Интенсивность боли	38,36±25.16	42,09±14.03	0,94	0,34
Общее состояние здоровья	25,9±11.36	38,36±14.36	2,52	0,01
Жизненная активность	30,9±12.41	45,9±18.00	2,80	0,005
Социальное функционирование	43,8±14.84	51,1±21.25	1,82	0,07
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	33,3±44.72	51,5±43.11	1,82	0,06
Психическое здоровье	47,9±16.66	62,9±16.88	2,66	0,007

и о н и р о в а н и е , обусловленное физическим состоянием; общее состояние здоровья; жизненная активность; психическое здоровье (табл. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время адекватным диализным лечением можно называть такую терапию, которая ликвидирует

додиализной гиперфосфатемии (табл. 4).

Принимая во внимание, что в основной группе наибольший интерес представляли пациенты с по-

все признаки и симптомы уремии и полностью социально реабилитирует больного.

Среди распространенных методов измерения

дозы диализа наиболее точным является оценка эффективного клиренса мочевины за сеанс диализа, выраженного как фракция объема распределения мочевины у каждого пациента

В ходе нашей работы проводилась динамическая оценка обоих показателей дозы диализа: KT/V и URR . Достоверные различия между основной и контрольной группой были получены как при оценке суммационного эффекта, так и при однократных измерениях в начале и в конце проводимого исследования. Несмотря на падение градиента концентрации перед диализатором из-за вводимого в кровеносное русло субституата мы добились хороших показателей очистки, достоверно отличавшихся от таковых в контрольной группе, за счет значительных объемов массобмена, а также существенной площади самого гемодиализатора.

Одна из важнейших проблем гемодиализной терапии – коррекция артериального давления – затрагивает, по разным оценкам, от 55 до 95% диализной популяции в зависимости от целевого уровня АД и от особенностей ведения больных в разных диализных центрах [23,24]. При этом объемзависимый механизм развития повышенного артериального давления рассматривается как ведущий (до 50-75% больных)[25] в патогенезе артериальной гипертензии. В силу особенностей техники проведения ГДФ удаётся предупреждать интрадиализную гипотонию, повышая гемодинамическую стабильность при более высокой скорости ультрафильтрации [26]. Позитивный эффект ГДФ связан также с более выраженным периферическим вазомодулирующим эффектом, который определяется отрицательным тепловым балансом [27] и целым рядом иных факторов, в том числе интенсивным удалением вазодилатирующих медиаторов [28]. В нашем наблюдении отмечалась лучшая гемодинамическая коррекция показателей систолического и диастолического артериального давления в группе пациентов, получавших предилуционную on-line гемодиализацию. Были зафиксированы как стабилизация уровня артериального давления в междиализный период, так и отсутствие интрадиализных гипотоний на протяжении всего периода наблюдения.

Следует отметить, что по результатам анализа показателей степени ночного снижения артериального давления [29] в основной группе пациентов первоначально большинство больных относились к нон-дипперам. По окончании периода наблюдения в ходе повторного мониторингирования артериального давления выявлены достоверные различия степени ночного снижения диастолического давления. По данному показателю пациентов

можно было бы отнести к группе дипперов, однако отсутствие достоверных изменений по систолическому давлению не позволило это сделать в силу малой выборки.

На современном этапе с внедрением новых, более совершенных диализных технологий и методов медикаментозной коррекции, что привело к значительному увеличению продолжительности жизни больных на диализе, все более актуальным становится вопрос повышения качества жизни данной категории больных [30].

Полученные нами данные указывают на достоверные различия по 5 параметрам из 8 опросника SF-36, с их достоверным возрастанием у пациентов основной группы. Остальные три показателя – физическое функционирование, ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием и общее состояние здоровья, относятся к физическим компонентам здоровья и могут характеризовать общую физическую активность больного. Подобные изменения характеризуют гемодиализацию как более физиологичный метод заместительной почечной терапии. Это подтверждается достоверным возрастанием показателей из группы психологических компонентов здоровья – жизненной активности и психического здоровья.

Комплексный подход к оценке воздействия гемодиализации требовал детального наблюдения за динамическими изменениями показателей липидного спектра.

Полученные в ходе нашего наблюдения данные указывают на возрастание уровня ЛПВП. Основная функция ЛПВП – обратный транспорт ХС из периферических тканей в печень для дальнейшего катаболизма, что напрямую связывает этот показатель с коэффициентом атерогенности [31]. При оценке эффективности воздействия ГДФ на показатели липидного спектра было выявлено достоверное изменение апопротеина A1 структурного белка ЛПВП в сторону его возрастания. До конца механизм этих изменений не вполне ясен. Однако следует учитывать общее положительное влияние самой ГДФ на функционирование печени, за счет элиминации более широкого спектра токсических веществ, и снижением общей интоксикационной нагрузки.

Одновременно с этим проводилось определение фактора риска атерогенеза – гомоцистеина.

Полученные результаты указывали на достоверное снижение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови больных основной группы, по сравнению с контрольной. Мы не исключаем, что применение предилуционного варианта гемодиализации с введением больших объемов заме-

щающего раствора в кровеносное русло пациента до диализатора могло привести к диссоциации цистеиновой связи между димером гомоцистина и белком-переносчиком и последующей элиминацией свободного гомоцистеина через высокопроницаемую мембрану. Кроме того, была выявлена прямая корреляционная зависимость между плазменным уровнем альбумина и концентрацией общего гомоцистеина. У пациентов, получавших терапию ГДФ, было зафиксировано снижение уровня альбумина плазмы, что могло отразиться на концентрации общего Гци.

Хорошо известно, что развитие нутритивных нарушений характерно для больных ХБП. Высокий риск возникновения белково-энергетической недостаточности у данного контингента связан с целым рядом причин.

Данные нашего исследования совпадают с результатами ведущих мировых исследований [32, 33]. За 1,5 месяца наблюдений – мы отмечали общее снижение концентрации альбумина в основной группе. Несмотря на то, что исходно больные, получавшие терапию on-line ГДФ, отбирались с заведомо более высоким уровнем альбумина, достоверно отличавшимся от показателей контрольной группы больных, по окончании наблюдения различий между этими двумя группами не выявлялось. Эти изменения были сформированы за счет снижения плазменной концентрации альбумина в основной группе. Одновременно с этим, отмечалось и снижение уровня общего белка с итоговыми достоверными различиями за счет снижения этого показателя в основной группе. В ходе корреляционного анализа была выявлена прямая зависимость между площадью использующейся мембраны и потерями альбумина. Таким образом, можно утверждать, что использование высокопроницаемых гемофильтров на первых этапах назначения ЗПТ on-line ГДФ оказывает влияние на плазменную концентрацию альбумина и общего белка. Поскольку молекулярная масса альбумина составляет 66000 Да сложно полагать, что молекула подобного размера способна проникнуть через высокопроницаемую мембрану. Однако при возможных конформационных изменениях белковой молекулы в условиях субуремии – нельзя исключать возможности возникновения ситуаций, при которых будет обеспечиваться ее элиминация через гемодиализный фильтр.

В ходе стандартной процедуры гемодиализа попадание микробных или вирусных тел в организм пациента практически невозможно; применение гемодиализа не исключает возможность диффузирования олигопептидов и бактериальных

эндотоксинов в кровь за счет механизмов обратной диффузии и фильтрации, что приводит к активации моноцитов, нейтрофилов и факторов комплемента. В результате этого в организме пациента формируется состояние, обозначаемое в современной нефрологической литературе термином хронический воспалительный стресс [34]. На настоящем этапе развития клинко-лабораторной диагностики общепризнано, что именно С-реактивный белок является основным маркером микровоспаления [35].

В нашей работе определение С-реактивного белка проводилось высокочувствительным количественным иммуноферментным методом. Достоверные изменения показаны для уровня СРБ в группе больных, получавших терапию ГДФ ($p=0,02$). Исходя из его физико-химических свойств, можно предполагать, что часть молекулярного пула, циркулирующего в плазме крови больного, может быть элиминирована через высокопроницаемую мембрану. Кроме того, экспрессию синтеза СРБ в печени стимулирует ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α , опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка. Молекулярная масса этих пептидов значительно ниже массы СРБ и находится на пограничном уровне между средне- и высокомолекулярными веществами (24-17 кДа). Удаление этих предикторов микровоспалительного стресса более существенно при применении конвекционных методик.

В настоящее время причины анемии при ХПН изучены достаточно полно. Показано, что ведущим звеном в патогенезе является относительный дефицит ЭПО [36,37]; существенный вклад вносят уремические ингибиторы эритропоэза [38,39,40]. Кроме этих двух основных факторов подавления эритропоэза значимы и другие: дефицит железа [15, 41], медиаторы микровоспаления [42], гиперпаратиреоз [43].

В ходе нашего наблюдения за показателями гемограммы, были выявлены достоверные различия уровня гемоглобина и гематокрита на момент окончания периода наблюдения за счет возрастания этих величин в основной группе. При этом дополнительной терапии, направленной на стимуляцию эритропоэза, больные не получали, а, следовательно, подобную динамику, в первую очередь, можно связать со снижением общетоксической супрессии на красный кроветворный росток. Следует отметить, что гемоконцентрация как причина возрастания уровня гемоглобина и гематокрита была исключена, поскольку одновременно осуществлялся контроль за уровнем междиализных прибавок массы тела пациентов.

Вторичный гиперпаратиреоз является одной из серьезных причин заболеваемости и смертности больных на диализе. Известно, что гиперпаратиреоз представляет собой типичное осложнение диализа, в основе которого лежит задержка фосфатов, гипокальциемия и дефицит активных метаболитов витамина D [44]. Пациент, получающий диализную терапию, обычно имеет положительный баланс фосфора в организме. Именно поэтому гиперфосфатемия и ее последствия в виде вторичного гиперпаратиреоза и кальцифилаксии представляют собой частое осложнение длительной заместительной терапии. В связи с этим особое значение приобретают новые методы, в частности ГДФ on line, позволяющие увеличить пул фосфора, удаляемый на процедуре.

Полученные в ходе нашего исследования данные указывают на схожие скорости элиминации фосфата за время процедур ГД и ГДФ в начале и по окончании периода наблюдения. Это объясняется молекулярной массой фосфат-иона – его способностью к элиминации через полупроницаемую мембрану на диализе. Однако в ходе сравнения додиализного уровня фосфат-иона в начале и по окончании периода наблюдения были выявлены достоверные различия показателей за счет снижения плазменного уровня фосфат-иона в основной группе больных. Кроме того, выделение подгруппы с повышенным уровнем ПТГ среди пациентов, получавших терапию ГДФ, выявило достоверное снижение его плазменной концентрации. Это может свидетельствовать о том, что несмотря на избыточную продукцию, элиминация среднемолекулярного паратиреоидного гормона преобладает при применении преддилюционной он-лайн гемодиализации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение преддилюционной он-лайн гемодиализации в течение 1.5 месяцев оказывает общее положительное влияние в виде улучшения показателей качества жизни, стабилизации гемодинамики, улучшения показателей красной крови и кальций-фосфорного обмена, что позволяет применять данный метод в качестве реабилитационной процедуры у больных с ТПН, получающих регулярные сеансы гемодиализа. Вместе с тем, при длительном применении ГДФ необходим дополнительный контроль за показателями нутритивного статуса.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. 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 (5): 458-482

2. Phelan P, O'Kelly P, Walshe J et al. The importance of serum albumin and phosphorous as predictors of mortality in ESRD patients. *Ren Fail* 2008; 30 (4): 423-429

3. Cruz D, de Cal M, Ronco C. Oxidative stress and anemia in chronic hemodialysis: the promise of bioactive membranes. *Contrib Nephrol* 2008; 161: 89-98

4. Ostermann M. Cardiac arrests in hemodialysis patients: An ongoing challenge. *Kidney Int* 2008; 73 (4): 907-908

5. Barri Y. Hypertension and kidney disease: a deadly connection. *Curr Hypertens Rep* 2008; 10 (1): 39-45

6. London G, Marchais S, Guerin A et al. Arterial hypertension, chronic renal insufficiency and dialysis. *Nephrol Ther* 2007; 3 [Suppl 3]: S156-161

7. Culleton BF, Wilson PW. Cardiovascular disease: risk factors, secular trends, and therapeutic guidelines. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 [Suppl 12]: S5-S15

8. Kunz K, Petitjean P, Lisri M et al. Cardiovascular morbidity and endothelial dysfunction in chronic HD patients: is homocysteine the missing link? *Nephrol Dial Transpl* 1999; 14 (8): 1934-1942

9. Bostom A.G, Lathrop L. Hyperhomocysteinemia in end-stage renal disease: prevalence, etiology, and potential relationship to arteriosclerotic outcomes. *Kidney Int* 1997; 52 (1): 10-20

10. Chauveau P, Chadeaux B, Coude M et al. Hyperhomocysteinemia, a risk factor for atherosclerosis in chronic uremic patients. *Kidney Int* 1993; 43 [Suppl 41]: 72-77

11. Haas T, Hillton D, Dongard G. Phosphate kinetics in dialysis patients. *Nephrol Dial Transpl* 1991; 6 [Suppl 2]: 108-113

12. McCarley PB, Arjomand M. Mineral and bone disorders in patients on dialysis: physiology and clinical consequences. *Nephrol Nurs J* 2008; 35 (1): 59-64

13. Akgul A, Bilgic A, Sezer S et al. Low total plasma homocysteine level in relation to malnutrition, inflammation, and outcome in hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2008; 18 (4): 338-346

14. Warren DJ, Otieno LS. Carpal tunnel syndrome in patients on intermittent hemodialysis. *Postgrad Med J* 1975; 51 (597): 450-452

15. Eckard KU. Anaemia correction – does the mode of dialysis matter. *Nephrol Dial Transpl* 2000; 15(9): 1278-1280

16. Chanard J, Brunois IP, Melin JP et al. Long-term result of dialysis therapy with a highly permeable membrane. *Artif Organs* 1982; 6 (3): 261-266

17. Leypoldt JK, Schmidt B, Gurland HJ. Net ultrafiltration may not eliminate backfiltration during hemodialysis with highly permeable membranes. *Artif Organs* 1991; 15 (3): 164-170

18. Henderson LW. The beginning of Hemofiltration. *Contribution to Nephrology* 1982; 32: 1-20

19. Lysaght MJ. The History of Hemofiltration. *Hemofiltration*. Springer-Verlag, 1986; 1-17

20. Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H et al. On-line hemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 [Suppl 1]: 60-67

21. Жлоба АА, Блашко ЭЛ. Определение общего гомоцистеина в плазме крови методом обращеннофазной жидкостной хроматографии с использованием колонок C₈ и C₁₈. *Уч записки СПбГМУ им акад И.П. Павлова* 2004; 11 (2): 20-25

22. Ware JE, Snow KK, Kosinski M et al. *SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide*. The Health Institute, New England Medical Center. Boston, 1993; 19-22

23. Rahman M, Fu P, Sehgal AR et al. Interdialytic weight gain, compliance with dialysis regimen, and age are independent predictors of blood pressure in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2000; 35 (2): 257-265

24. Rocco MV, Yan G, Heyka RJ et al. Risk factors for hypertension in chronic hemodialysis patients: baseline data from the HEMO study. *Am J Nephrol* 2001; 21 (4): 280-288

25. Смирнов АВ, Рыков ВГ, Суглобова ЕД. Артериальная гипертензия, как фактор риска повышенной летальности у больных, получающих лечение методом хронического ге-

модализа, и подходы к ее коррекции. *Нефрология* 2003; 7 (3): 7-13

26. Kooman J, Basci A, Pizzarelli F et al. EBP guideline on hemodynamic instability. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 2]: ii22-44

27. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B et al. Reduction of hypotensive side effects during online-hemodiafiltration and low temperature hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (6): 1616-1622

28. Santoro A, Mancini E, Canova C et al. Thermal balance in convective therapies. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii41-vii45

29. Butkevich A, Phillips RA, Sheinart KF et al. The effects of various definitions of dipping and daytime and night-time on characterization of 24h profiles of blood pressure. *Blood Press. Monit* 2000; 5:19-22

30. Ahlman J. *Quality of life of the dialysis patient in Replacement of renal function by dialysis*. In: Jacobs C, Kjellstrand CM, Koch KM, eds. Kluwer, Dordrecht/Boston/London, 1996: 460-477

31. Щербак ИГ. *Биологическая химия*. Изд-во СПбГМУ, СПб, 2005: 350-369

32. Basile C. The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: vii46-vii49

33. Desmeules S, Levesque R, Jaussent I et al. Creatinine index and lean body mass are excellent predictors of long-term survival in hemodiafiltration patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (5): 1182-1189

34. Kaysen GA. Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif* 2002; 20 (1): 70-80

35. Назаров ПГ. *Реактанты острой фазы воспаления*. Наука, СПб., 2001; 125-133

36. Cotter D, Zhang Y, Thamer M et al. The effect of epoetin dose on hematocrit. *Kidney Int* 2008; 73 (3): 347-53

37. Macdougall IC, Padhi D, Jang G. Pharmacology of darbepoetin alfa. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 [Suppl 4]: iv2-iv9

38. Ермоленко ВМ, Иващенко МА. *Уремия и эритропоэтин*. Медицина, М., 1999; 86-89

39. Константинов ЮВ, Гуревич КЯ, Абдурахимов СМ. *Оценка адекватности хронического диализа*. Санкт-Петербург, 1999. 1-29

40. Pertosa G, Grandaliano G, Gesualdo L et al. Clinical relevance of cytokines production in hemodialysis. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S104-111

41. Lin CL, Huang CC, Yu CC et al. Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 2002; 20 (4): 349-356

42. Kaysen GA. The microinflammatory state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1549-1555

43. Meytes D, Bodin E, Ma A et al. Effect of parathyroid hormone on erythropoiesis. *J Clin Invest* 1981; 67: 1263-1269

44. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW et al. Association of serum phosphorus and calcium-phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998; 31 (4): 607-617

Поступила в редакцию 24.06.2008 г.

Принята в печать 22.10.2008 г.