

А. Н. Шишкин, Ю. Ю. Федорова

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ ИНТРАДИАЛИЗНОЙ ГИПОТОНИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет

Интрадиализная гипотония (ИДГ) является наиболее частым осложнением у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом. По данным различных авторов ИДГ выявляется у 25–55% больных (в частности у 20–30% пожилых) [1, 2]. Достоверно известно, что пониженное артериальное давление (АД) значительно снижает качество жизни, уменьшает продолжительность жизни и является фактором риска летальных исходов [3].

До сих пор не существует единого определения ИДГ. В соответствии с Европейскими практическими рекомендациями по гемодиализу (EBPG guideline on hemodynamic instability, 2007) ИДГ — это снижение АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного медицинского вмешательства [4]. Согласно Клиническим практическим рекомендациям по хронической болезни почек (K/DOQI, 2005 г.), ИДГ — это снижение систолического АД (САД) более чем на 20 мм рт. ст. или снижение среднего АД более чем на 10 мм рт. ст., сопровождающееся клиническими симптомами (чувство дискомфорта в животе, зевота, тошнота, рвота, судороги, беспокойство, головокружение, обморок, чувство страха) и требующее немедленного медицинского вмешательства [5].

D. Teta [6] полагает, что ИДГ — это снижение САД ниже 100 мм рт.ст. или снижение АД более чем на 20 мм рт.ст., сопровождающееся клиническими симптомами (головокружение, нечеткое зрение, судороги, усталость). Также, по мнению D. Teta, ИДГ — это быстрое изменение АД — падение САД более чем на 40 мм рт.ст. или диастолического АД более чем на 20 мм рт.ст., требующее немедленного медицинского вмешательства вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов. Л. Ю. Милованова рассматривает ИДГ (синдиализную гипотонию) как снижение САД ниже 90 мм рт. ст. [7].

Выделяют самые разные факторы риска развития ИДГ: возраст старше 55 лет, женский пол, сахарный диабет, заболевания сердца, терапия нитратами, гиперфосфатемия, низкое преддиализное АД (< 100 мм рт.ст.) [4, 8, 9]. Проведенный анализ литературы [4, 7, 9–15] позволяет объединить причины, вызывающие ИДГ, в несколько основных групп.

Причинами, ассоциированными с пациентом, могут быть: гипертрофия левого желудочка, диастолическая и систолическая дисфункции левого желудочка, аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковые и наджелудочковые аритмии), ИБС, кальцификация миокарда и клапанов, кардиомиопатия (уремическая, дилатационная), чрезмерная антигипертензивная терапия; автономная нейропатия (диабетическая, уремическая), анемия, синдром белково-энергетической недостаточности, декомпенсированный метаболический ацидоз; гипонатриемия, гипоальбуминемия, изменение

концентрации вазоконстрикторов в крови (высокий уровень оксида азота, низкий — эндотелина-1 и ангиотензина-2); употребление пищи во время процедуры гемодиализа, большая междиализная прибавка веса, низкий уровень предположительного сухого веса, повышенная температура тела.

Причины, ассоциированные с самой процедурой гемодиализа: чрезмерная скорость ультрафильтрации (УФ) (скорость УФ > 0,35 мл/мин/кг), большой объем УФ (уменьшение объема плазмы >20%), избыточная УФ (ниже сухого веса), значительные колебания уровня УФ на протяжении сеанса гемодиализа, занижение величины сухого веса; низкий уровень натрия, кальция в диализирующем растворе, ацетатный диализирующий раствор, высокая температура диализирующего раствора, а также биосовместимость диализной мембраны, активация системы комплемента, изменения концентрации электролитов плазмы во время гемодиализа (гипокалиемия, гипокальциемия).

К редким причинам развития гипотонии на диализе относят: амилоидоз сердца, тампонада перикарда, инфаркт миокарда, расслоение аорты, внутреннее или наружное кровотечение (желудочно-кишечное кровотечение, кровоизлияние в надпочечники), сепсис, гемолиз, воздушная эмболия, тромбоэмболия легочной артерии, реакция на диализирующий раствор, пневмоторакс, компрессия нижней полой вены (поликистоз почек), экссудативный или констриктивный перикардит, клапанная дисфункция (острая митральная регургитация), кардиогенный шок. Некоторые из этих причин являются потенциально модифицируемыми, что еще больше повышает значимость прогнозирования риска ИДГ и ее предупреждения.

Патогенез ИДГ — сложный и недостаточно изученный процесс, в котором под влиянием причин, ассоциированных с пациентом или с процедурой гемодиализа, происходит уменьшение объема плазмы и нарушение сердечно-сосудистых регуляторных механизмов. ИДГ возникает в результате изменения факторов, отвечающих за поддержание гемодинамической стабильности: медленного перемещения жидкости из внесосудистого пространства в сосуды (refilling), снижения системного сосудистого сопротивления и сердечного выброса [16, 17].

Основной механизм ИДГ — это быстрое уменьшение объема крови вследствие УФ и снижение внеклеточной осмолярности во время процедуры диализа [18]. Предрасположенность больного к ИДГ во многом определяется темпом перемещения жидкости из интерстициального пространства в сосуды и наличием капиллярной проницаемости. Суть закона транскапиллярного обмена Старлинга в том, что движение жидкости и накопление ее в межсосудистом пространстве происходит в силу разности абсолютного градиента гидростатического и онкотического давлений, при повышенном гидростатическом давлении внутри капилляров [19]. Скорость восполнения сосудистого пространства уменьшается под воздействием старлинговских сил — гипеоальбуминемии, сердечной недостаточности по правожелудочковому типу, повышенной проницаемости капиллярной мембраны, повышенного гидростатического давления в капиллярах. Широкое использование антагонистов кальция из группы дигидропиридинов (нифедипин, амлодипин) ведет к дилатации прекапиллярного сфинктера, таким образом увеличивая внутрикапиллярное давление и уменьшая скорость перемещения жидкости между внутри- и внесосудистым пространствами. Осмолярные факторы — другая причина медленного перемещения жидкости. Во время гемодиализа осмолярность плазмы и внеклеточной избыточной жидкости уменьшаются в резуль-

тате диффузии осмотически активных веществ в диализирующий раствор. Быстрое снижение осмолярности плазмы приводит к снижению скорости внутрисосудистого восполнения и развитию гипотонии. Такое явление наблюдается, когда концентрация натрия в диализате меньше, чем в плазме на 4 Ммоль/л и более. Это вызывает падение осмолярности плазмы, и вода может двигаться во внесосудистое (интерстициальное и внутриклеточное) пространство до тех пор, пока не установится новое равновесие. В это время у пациента происходит быстрое уменьшение объема плазмы и развивается гипотония. Вероятность гипотонии в данной ситуации может быть уменьшена при не проведении УФ в первый час гемодиализа [20].

Одним из главных факторов в поддержании гемодинамической стабильности во время процедуры гемодиализа является регуляция сердечного выброса (СВ). Во время гемодиализа для поддержания гемодинамической стабильности происходит уменьшение объема крови. На снижение объема крови реагируют сердечно-легочные рецепторы, находящиеся в предсердиях и главных легочных венах, и артериальные барорецепторы в дуге аорты и каротидном синусе. Это приводит к подавлению активности симпатической нервной системы, последующему увеличению периферического сосудистого сопротивления и СВ, что препятствует снижению АД. Следовательно, в патогенезе ИДГ может быть задействован любой компонент из этих компенсаторных механизмов — ослабление способности сердца увеличивать СВ, сосудистая патология в результате снижения эластичности венозной стенки или пониженной реактивности на вазоконстрикторную стимуляцию или автономная нейропатия в результате патологии кардиолегочных рецепторов [21].

Структура венозной стенки определяет величину венозного возврата. При сниженной эластичности венозных стенок, незначительное уменьшение объема крови приводит к выраженному понижению венозного давления и артериальной гипотонии [21]. У пациентов со сниженной эластичностью венозных сосудов восполнение жидкости из интерстициального пространства затруднено из-за нарушения капиллярного старлингового равновесия. Эластичность венозных сосудов особенно снижена у диализных пациентов с артериальной гипертонией, которая способствует структурной патологии венозной стенки [22].

Еще одной причиной может быть гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ). Распространенность ГЛЖ у пациентов, получающих заместительную почечную терапию, очень высока и составляет 60–80% на первых процедурах гемодиализа. Основными причинами ГЛЖ могут быть увеличенная преднагрузка вследствие гиперволемии и увеличенная постнагрузка вследствие повышенного периферического сосудистого сопротивления. Результатом может явиться формирование комбинированной ГЛЖ (концентрической и эксцентрической). Увеличенный СВ, вследствие анемии и наличия артерио-венозной фистулы, изменение упруго-эластичных свойств артериальной стенки, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой и эндотелиновой систем также оказывают влияние на развитие ГЛЖ [23]. ГЛЖ при ХПН сопровождается развитием миокардиального фиброза, что снижает податливость левого желудочка и располагает к ИДГ [10]. ГЛЖ приводит к понижению давления наполнения левого желудочка, что, в свою очередь, вызывает ослабление СВ и артериальную гипотонию [24]. Во время УФ уменьшение эластичности стенки левого желудочка может привести к пониженному наполнению левого желудочка («недозаполнению» левого желудочка), с последующим уменьшением ударного объема, СВ и развитием артериальной

гипотонии [23]. У пациентов с ИДГ значительно снижено отношение скоростей раннего и позднего диастолического наполнения левого желудочка (Е/А), что указывает на важную роль сокращения левого предсердия в диастолическом наполнении левого желудочка и поддержании СВ у пациентов с ГЛЖ [10].

Одной из причин ИДГ является диастолическая дисфункция левого желудочка. В условиях задержки жидкости (тяжелая сердечная недостаточность) при увеличенном внутрисосудистом объеме УФ не ведет к ИДГ. В то же время при диастолической дисфункции без выраженной задержки жидкости уменьшение внутрисосудистого объема приводит к значительному нарушению диастолического наполнения, резкому снижению СВ и ИДГ. Усугубляет ситуацию возникающая при этом тахикардия, которая приводит к укорочению диастолы, что еще больше ухудшает диастолическое наполнение левого желудочка [10].

Систолическая дисфункция левого желудочка у больных, получающих лечение программным гемодиализом, также может увеличивать вероятность развития ИДГ. По данным эхокардиографии, систолическая дисфункция левого желудочка присутствует у 15% больных на момент начала диализа [25]. Причиной развития систолической дисфункции у этих больных могут быть повреждение, уменьшение количества и полноценности функционирующих кардиомиоцитов (ИБС); недостаток факторов, необходимых для сокращения миокарда. У пациентов, находящихся на гемодиализе, был выявлен дефицит карнитина. Карнитин необходим для транспорта свободных жирных кислот через внутреннюю мембрану митохондрий и является основным веществом в выработке энергии миокардом. При недостаточном количестве карнитина уменьшается обеспечение сердца энергией, что способствует формированию систолической дисфункции. Еще одной причиной систолической дисфункции является дилатация левого желудочка. Вследствие хронической перегрузки объемом и анемии у пациентов развивается гиперциркуляция крови, которая приводит к гипертрофии и последующей дилатации левого желудочка. Как результат структурного изменения желудочков, в первую очередь дилатации, формируется систолическая дисфункция [26]. Систолическая дисфункция левого желудочка приводит к нарушению способности миофибрилл сокращаться в систолу, что вызывает существенное снижение фракции выброса и повышение левожелудочкового конечного диастолического объема. Во время процедуры гемодиализа нельзя исключить гиповолемию, которая приводит к еще большему снижению фракции выброса у больных с систолической дисфункцией левого желудочка, снижению ударного объема и давления наполнения левого желудочка, что провоцирует развитие ИДГ. То есть при уменьшении объема крови физиологический ответ, заключающийся в повышении контрактильности миокарда, нарушен [27].

Во время гемодиализа развивается центральная гиповolemия. Недостаток кровенаполнения сердца и ослабление сердечно-сосудистых компенсаторных механизмов могут вызвать симпатико-ингибиторный кардиопрессорный рефлекс Бецоляда—Яриша [18, 28]. Уменьшается давление наполнения левого желудочка, возникает состояние «пустого» левого желудочка, увеличиваются частота и сила сокращений сердца. Избыточный поток афферентных нервных импульсов от механорецепторов левого желудочка направляется в продолговатый мозг, активируется дорсальное ядро блуждающего нерва, что приводит к опосредованной блуждающим нервом брадикардии. Одновременно происходит торможение сосудосуживающего центра, что приводит

к резкому падению тонуса сосудов, наблюдается их дилатация и артериальная гипотония. Все перечисленное ведет к церебральной гипоперфузии и потере сознания [29].

Автономная дисфункция присутствует более чем у 50% пациентов, получающих заместительную почечную терапию, что объясняется наличием уремии, сахарного диабета, амилоидоза и некоторых неврологических заболеваний (например, паркинсонизм). Пациенты с автономной дисфункцией имеют ослабленную способность к вазоконстрикции артериального русла в ответ на снижение объема крови во время гемодиализа, что связано с нарушением регуляции активности симпатической нервной системы и симпато-вагальным дисбалансом. Таким образом, автономная дисфункция играет важную роль в патогенезе ИДГ [30–34].

Уровень альбумина в плазме также является одним из факторов риска развития ИДГ: по сравнению с гемодинамически стабильными пациентами у пациентов с ИДГ наблюдается выраженная гипоальбуминемия. Выявлена корреляция между диастолическим АД и концентрацией альбумина в плазме: гипоальбуминемия сопровождается сниженным диастолическим давлением [35]. Патогенез артериальной гипотонии объясняется тем, что при гипоальбуминемии снижается онкотическое давление плазмы, что приводит к выходу воды из сосудов в интерстиций и последующему уменьшению объема циркулирующей крови [36].

Белково-энергетическая недостаточность является распространенной проблемой у пациентов, получающих терапию программным гемодиализом, и встречается в 18–56% случаях. Низкокалорийная пища, недостаточное потребление белка, сама процедура гемодиализа приводят к развитию белково-энергетической недостаточности, которая увеличивает риск летального исхода [37]. Белково-энергетическая недостаточность способствует развитию гипотрофии сердечной мышцы и скелетной мускулатуры, что приводит к уменьшению метаболических потребностей (брадикардия, гипотония) и увеличению вероятности развития ИДГ [38].

Большие междиализные прибавки сухого веса ведут к развитию ИДГ из-за высокой скорости УФ. Ограничение соли в диете ведет к уменьшению междиализных наборов веса и улучшению контроля АД на диализе, так как сухость во рту и осмотическая жажда возникают вследствие злоупотребления солью. Количество случаев ИДГ снижается с 22% до 7% при диетическом ограничении соли до 6 г/сут. У диабетических пациентов гипергликемия может приводить к жажде и повышенным междиализным прибавкам в весе, таким пациентам рекомендуется выполнять более жесткий контроль гликемии. Прием пищи во время процедуры гемодиализа индуцирует развитие ИДГ, вследствие дилатации сосудов внутренних органов, ведущей к снижению системного сосудистого сопротивления [39].

Во время процедуры гемодиализа происходит взаимодействие между кровью и биомембраной, что приводит к активации иммунной системы, острофазовому ответу и к повышению белков острой фазы — С-реактивного белка (СРБ), сывороточного амилоида-А, фибриногена, фактора Виллебранда. СРБ синтезируется в печени под влиянием провоспалительного цитокина — интерлейкина-6 (IL-6). Так как период полураспада СРБ составляет 18 ч, можно предположить, что гемодиализ ведет к повторяющейся, циклической продукции провоспалительных цитокинов, поддерживающих высокий уровень СРБ в плазме. По данным М. Tomita и D. Malhotra, у пациентов с ИДГ, в отсутствии признаков воспалительного процесса, наблюдается повышенная концентрация СРБ и IL-6 [40]. Учитывая выявленную корреляцию, нельзя исключить,

что у некоторых пациентов ИДГ является иммунологически опосредованной [40]. Взаимодействие между кровью и диализной мембраной стимулирует активацию мононуклеарных клеток периферической крови, ведущую к высвобождению из них провоспалительных цитокинов — IL-6, интерлейкина-1 (IL-1) и фактора некроза опухоли (TNF α). Продукция цитокинов во время гемодиализа индуцируется как прямым контактом мононуклеарных клеток с диализной мембраной, так и активацией системы комплемента (C3a, C5a, C5b-9), вызванной процедурой гемодиализа, транспортом бактериальных компонентов (например, липополисахаридов) из диализатора в кровь [41]. Основные функции некоторых цитокинов следующие: IL-1 опосредованно вызывает развитие системного острофазового ответа [42]. IL-6 стимулирует секрецию гепатоцитами белков острой фазы, в частности СРБ, при этом наблюдается снижение продукции альбумина; при острой фазе воспаления уровень IL-6 в сыворотке крови коррелирует с уровнем СРБ. TNF α повышает проницаемость капилляров, активирует эндотелий сосудов, индуцирует продукцию других провоспалительных цитокинов [43, 44]. Концентрация TNF α значительно увеличивается во время эпизода ИДГ; вне гемодиализа уровень TNF α у этих пациентов ниже, чем у гемодинамически стабильных [45]. Таким образом, провоспалительные цитокины опосредованно оказывают влияние на патогенез ИДГ.

По данным различных авторов [46, 47], у пациентов с ИДГ отмечается повышенный уровень оксида азота (особенно выраженный при использовании ацетатного диализирующего раствора) [41]. Молекула оксида азота (NO) является одним из биорегуляторов тонуса кровеносных сосудов. Синтез оксида азота осуществляется в эндотелии, нервных клетках, макрофагах и других из L-аргинина при участии ферментов нитроксидсинтаз (NOS). Во время гемодиализа, вследствие взаимодействия кровь—мембрана, образование оксида азота также стимулируется бактериальными липополисахаридами, вирусами и провоспалительными цитокинами: гамма-интерфероном (IFN- γ), TNF α , IL-1 и особенно их комбинацией. Время существования молекулы оксида азота не превышает 6–10 с, после чего она расщепляется. В клетках эндотелия кровеносных сосудов оксид азота опосредованно вызывает релаксацию гладкомышечных клеток сосудов, в результате чего увеличивается сосудистая проницаемость. Эндотелиальные клетки становятся «протекающими» (leakage), что способствует экссудации жидкости, белков плазмы, лейкоцитов, вызывая вазодилатацию и артериальную гипотонию [48]. В группу нитроксидсинтаз (NOS), осуществляющих биосинтез азота, входят: эндотелиальная (eNOS), нейрональная или мозговая (nNOS), индуцибельная или макрофагальная (iNOS) нитроксидсинтазы. iNOS появляется в клетках только после индукции их бактериальными эндотоксинами и некоторыми медиаторами воспаления, что происходит в результате взаимодействия диализной мембраны с кровью. В частности, появление iNOS может провоцироваться бактериальными липополисахаридами, IL-1, IFN- γ , TNF α и др. В клетках, находящихся в покое, iNOS обычно не определяется, но после индукции появляется в макрофагах, нейтрофилах, мышечных клетках сосудистой стенки и др. [49]. eNOS локализуется в больших количествах в эндотелии и, в частности, в тромбоцитах. Под влиянием eNOS постоянно образуются малые количества оксида азота, которые преимущественно осуществляют местную регуляцию. В эритроцитах активация eNOS индуцируется экстракорпоральной циркуляцией крови во время гемодиализа, что приводит к повышенному синтезу оксида азота, вазодилатации и артериальной гипотонии [50]. Изменение объема крови во время ге-

модиализа усиливает экспрессию гена, кодирующего eNOS, что вызывает артериальную гипотонию посредством увеличения продукции оксида азота эндотелиальными клетками [40, 51].

Различают следующие эндогенные регуляторы биодоступности оксида азота — асимметричный (АДМА) и симметричный диметиларгинины (СДМА). АДМА является конкурентным ингибитором NOS, которому приписывается значительная доля ответственности за возникновение эндотелиальной дисфункции. АДМА играет важную роль в развитии ГЛЖ, являющейся независимым фактором риска ИДГ. Пациенты с ИДГ имеют повышенную концентрацию АДМА в додиализном периоде, во время гипотензивного эпизода отмечается выраженное снижение уровня АДМА с последующим быстрым увеличением АДМА в конце процедуры гемодиализа. Чрезмерно быстрое удаление АДМА во время гемодиализа приводит к увеличению концентрации оксида азота в крови и артериальной гипотонии. Таким образом, ИДГ может быть связана с нарушением процессов элиминации и катаболизма АДМА [45, 52]. СДМА представляет собой структурный изомер АДМА, опосредованно угнетающий активность NOS. Выведение СДМА из организма осуществляется исключительно почками [53]. У пациентов, имеющих ИДГ, наблюдается повышенная додиализная концентрация СДМА и большая степень снижения СДМА во время процедуры гемодиализа по сравнению с нормотензивными пациентами. Таким образом, уровень СДМА в плазме является независимым прогностическим фактором риска развития ИДГ [54].

В патогенезе ИДГ нельзя исключить роль вазопрессина. Вазопрессин, или антидиуретический гормон, вырабатывается нейросекреторными клетками гипоталамуса. Это основной гормон, регулирующий осмолярность внутренней среды: обеспечивает постоянство объема крови, регулирует объем клеток за счет поддержания постоянства осмотического давления околочелюточной среды [55]. Вазопрессин стимулирует реабсорбцию воды дистальными отделами почечных канальцев; увеличивая проницаемость канальцев, он способствует реабсорбции воды и уменьшению диуреза. Вазопрессин — это вазоконстриктор, который участвует в регуляции АД посредством барорецепторов и прямого миотропного действия на артериолы и капилляры, вызывая повышение АД [56]. Роль вазопрессина в патогенезе ИДГ подтверждается следующими фактами. Первый: вследствие уменьшения объема жидкости во время гемодиализа ожидается повышение концентрации вазопрессина; однако концентрация вазопрессина снижается. Второй: терапия, направленная на предотвращение падения осмолярности (уровня вазопрессина) во время гемодиализа, включающая высокую концентрацию натрия в диализирующем растворе, улучшает гемодинамическую стабильность. Третий: назначение вазопрессина в низкой дозировке во время гемодиализа стабилизирует АД. Таким образом, сниженный синтез вазопрессина во время гемодиализа способствует развитию ИДГ [57].

ИДГ развивается при изменении скорости и объема УФ: интенсивная УФ (скорость УФ > 0,35 мл/мин/кг), избыточная УФ (ниже сухого веса), низкая толерантность к УФ (дегидратация, гиповолемия; автономная нейропатия, атеросклероз, дилатационная кардиомиопатия) [14]. Питьевой режим и употребление соли приводят к накоплению жидкости в междиализный период [20], избыток жидкости удаляется посредством УФ, которая осуществляется за счет разницы гидростатического давления крови и диализирующего раствора. При уменьшении объема плазмы и концентрации плазменного натрия происходит перемещение жидкости из внесосудистого пространства в сосуды.

Удаление жидкости во время УФ ведет к повышению онкотического давления и снижению гидростатического давления в венозных сосудах, что усиливает перемещение жидкости. Понижение АД происходит, когда скорость удаления жидкости выше, чем скорость восполнения объема крови за счет перемещения жидкости из интерстиция во внутрисосудистое пространство. В норме скорость восстановления равновесия в плазме — 0,25–0,4 мл/мин/кг; таким образом, скорость УФ, более высокая, чем скорость восстановления равновесия, индуцирует развитие гипотонии [22].

Жидкостный статус пациента играет важную роль в сохранении объема крови, благодаря его влиянию на степень гидратации интерстициального пространства. Пациент, имеющий гиперволемию до гемодиализа, имеет повышенную степень гидратации интерстициальных компонентов и повышенное интерстициальное давление. У таких пациентов, за счет увеличенного объема интерстициального пространства, большее количество жидкости будет перемещаться из интерстициального во внутрисосудистое пространство при удалении жидкости во время гемодиализа. Таким образом, гипергидратированные больные имеют увеличенный объем интерстициального пространства и меньше подвержены ИДГ, чем больные в состоянии дегидратации. В клинической практике оптимальный жидкостный статус пациента обозначается как «сухой вес», однако единого понятия «сухого веса» не существует. W. Levin рассматривает «сухой вес» как вес, ниже которого во время гемодиализа появляются неблагоприятные симптомы дегидратации (судороги) или развивается гипотония [58]; по мнению J. Raimann, «сухой вес» — это вес пациента в конце процедуры гемодиализа, освобожденного от всех отеков, периферических и внутренних, при котором больной остается нормотензивным [59]. Заниженные величины «сухого веса» приводят к развитию ИДГ [15].

Низкая концентрация натрия в диализирующем растворе способствует развитию гипотонии [60, 61]. Так, при высоком уровне мочевины происходит относительно быстрая ее диффузия в диализат; уровень мочевины быстро уравнивается между внутрисосудистым и интерстициальным компонентами, в то время как транспорт через диализную мембрану может отставать. В результате, при низкой концентрации натрия в диализирующем растворе, внеклеточные компоненты становятся гипотоническими к внутриклеточному пространству, что приводит к передвижению жидкости в клетки, вызывая синдром неравновесия между внутри- и внеклеточными секторами, и что приводит к ИДГ [22, 62].

Другие компоненты диализирующего раствора тоже могут влиять на уровень АД во время диализа. У пациентов, склонных к ИДГ, низкое содержание магния (0,25 ммоль/л) в диализирующем растворе, особенно в сочетании с низким кальцием, провоцирует эпизоды гипотензии [62].

Применение ацетатного буфера приводит к накоплению ацетата и продуктов его метаболизма, что вызывает вазодилатацию и, таким образом, значительно увеличивает риск ИДГ [22, 62].

Изменение температуры диализата, даже на 1°C, оказывает влияние на интрадиализное АД. Использование слишком теплого диализирующего раствора (> 36,5°C) приводит к дилатации периферических сосудов для нормализации температуры тела; связанное с этим уменьшение сосудистой резистентности вызывает развитие ИДГ [30]. Оптимальная температура диализирующего раствора — 35–36,5°C.

Таким образом, накопленные к настоящему времени факты свидетельствуют об этиологической мультифакториальности ИДГ, в развитии которой важную роль играют факторы, ассоциированные как с гемодиализом, так и с пациентом. Знания этиологии и патогенеза ИДГ помогут практикующему врачу предотвратить развитие этого осложнения и позволят значительно увеличить число положительных результатов в процессе процедуры гемодиализа.

Литература

1. Daugirdas J. T. Preventing and managing hypotension // *Semin. Dial.* 1994. Vol. 7 (4). P. 276–283.
2. Letteri J. M. A dialysis case presentation and discussion / ed. by Robert E. Hootkins: Symptomatic hypotension during hemodialysis // *Semin. Dial.* 1998. Vol. 11 (4). P. 253–256.
3. Shoji T., Tsubakihara Y., Fujii M. et al. Hemodialysis-associated hypotension as an independent risk factor for two-year mortality in hemodialysis patients // *Kidney Int.* 2004. Vol. 66(33). P. 1212–1220.
4. Kooman J., Basci A., Pizzarelli F. et al. EBP guideline on hemodynamic instability // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007. Vol. 22 (Suppl. 2). P. 22–44.
5. K/DOQI Workgroup. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients // *Am. J. Kidney Dis.* 2005. Vol. 45 (4. Suppl. 3). P. 1–153.
6. Teta D. Intradialytic complications // *NEPHRO. CH: societ  Suisse de nephrologia*. 2008. URL: http://www.nephro.ch/html/img/pool/Intradialytic_complications_by_Daniel_Teta.pdf (дата обращения: 12.01.2010).
7. Милованова Л. Ю., Николаев А. Ю., Сафонов В. В. и др. Интрадиализная гипотония: ее причины и последствия // *Тер. архив*. 2003. № 6. С. 50–53.
8. Ильин А. П., Богоявленский В. Ф., Газизов Р. М. и др. Артериальная гипотензия у пациентов с терминальной стадией ХПН во время программного гемодиализа // *Казан. мед. журн.* 2002. № 1. С. 44–47.
9. Sarkar S. R., Kaitwatchbaracbai C., Levin N. W. Complications during hemodialysis // *Clinical dialysis*. (4th ed.) / A. R. Nissenson, R. N. Fine. USA: McGraw-Hill Professional, 2005. P. 237–272.
10. Шутлов А. М., Мастыков В. Э., Едигарова О. М. Диастолическая дисфункция и интрадиализная гипотензия // *Нефрология и диализ*. 2003. Т. 5, № 2. С. 156–160.
11. Rho M., Perazella M. A., Parikh C. R. et al. Serum vasopressin response in patients with intradialytic hypotension // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2008. Vol. 3 (3). P. 729–735.
12. Voinescu A. I., Misra M. Technical and clinical complications of intermittent hemodialysis in the intensive care unit // *Critical care nephrology*. (2nd ed.) / C. Ronco, R. Bellomo, J. Kellum. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. P. 1244–1251.
13. Wick G. M., Vijil J. C. Intradialytic Hypotension: A Review of Current Therapies // *Kidney*. 2008. Vol. 17 (2). P. 63–67.
14. Николаев А. Ю., Милованов Ю. С. Лечение почечной недостаточности: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1999. С. 363.
15. Чупрасов В. Б. Программный гемодиализ. СПб.: Фолиант, 2001. 256 с.
16. van der Sande F. M., Kooman J. P., Leunissen K. M. L. Blood temperature monitor: a novel tool in the management of dialysis-induced hypotension // *Hemodialysis technology* / C. R. Vicenza, G. L. Greca. Switzerland: S. Karger. Pub, 2002. P. 245–253.
17. van der Sande F. M., Levin N. W., Kooman J. P. et al. Intradialytic complications: pathophysiology, prevention and treatment // *Replacement of renal function by dialysis*. (5th ed.) / W. H. Horl, K. M. Koch, R. M. Lindsey et al. The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2004. P. 1105–1128.
18. Sulowicz W., Radziszewski A. Pathogenesis and treatment of dialysis hypotension // *Kidney Int.* 2006. Vol. 70. P. 36–39.
19. Руководство по нефрологии / под ред. Р. В. Шрайера; пер. с англ. под ред. Н. А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 560 с.
20. Suhail A. Manual of clinical dialysis. 2nd ed. New York: Springer, 2009. P. 245.

21. Raine A.E.G. The susceptible patient // *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996. Vol.11 (Suppl. 2). P.6–10.
22. Leunissen K.M.L., Kooman J.P., van der Sande F.M. Acute dialysis complications // *Complication of dialysis* / N.Lameire, R.L.Mehta. UK: Taylor & Francis e-Library, 2005. P.69–88.
23. Amman K., Rychlik I., Miltenberger-Milteny G. et al. Left ventricular hypertrophy in renal failure // *Kidney Int.* 1998. Vol. 54. P.78–85.
24. Sherman R.A. Intradialytic hypotension: An overview of recent, unresolved and overlooked issues // *Semin. Dial.* 2002. Vol. 15 (3). P.141–143.
25. Шишкин А.Н. Современные проблемы уремической кардиопатии // *Нефрология.* 2003. Т.7, № 1. С.14–20.
26. Kooman J.P., Leunissen K.M. Cardiovascular aspects in renal disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1993. Vol. 2 (5). P.791–797.
27. Yang N.-I., Hung M.-J., Wang C.-H. et al. Left ventricular assessment by real time three dimensional echocardiography in intra-dialytic hypotensive patients // *Int. J. Card.* 2007. Vol. 122 (Suppl. 1). P.43.
28. Santoro A. Cardiovascular dialysis instability and convective therapies // *Hemodial. Int.* 2006. Vol.10 (Suppl. 10). P.51–55.
29. Певзнер А.В., Кучинская Е.А., Вершута Е.В. и др. Велоэргометрическая проба в дифференциальной диагностике синкопальных состояний. Новые возможности старого метода // *Кард. вестник.* 2006. Т.13, № 1. С.19–23.
30. Masani N.N., Miyawaki N., Maesaka J.K. A patient with uncommon etiology of intradialytic hypotension // *Semin. Dial.* 2005. Vol. 18 (5). P.435–439.
31. Perazella M.A. Review articles: Approach to patients with intradialytic hypotension: a focus therapeutic options // *Semin. Dial.* 1999. Vol.12 (3). P.175–181.
32. Lee P.-T., Fang H.-C., Chen C.-L. et al. High vibration perception threshold and autonomic dysfunction in hemodialysis patients with intradialytic hypotension // *Kidney Int.* 2003. Vol.64 (3). P.1089–1094.
33. Calvo C., Maule S., Mecca F. et al. The influence of autonomic neuropathy on hypotension during hemodialysis // *Clin. Auton. Res.* 2002. Vol. 12 (2). P.84–87.
34. Chang M.H., Chou K.J. The role of autonomic neuropathy in the genesis of intradialytic hypotension // *Am. J. Nephrol.* 2001. Vol. 21 (5). P.357–361.
35. Nakamoto H., Honda N., Mimura T. et al. Hypoalbuminemia is an important risk factor of hypotension during hemodialysis // *Hemodial. Int.* 2006. Vol. 10 (Suppl 2). P.10–15.
36. Милованов Ю.С., Милованова Л.Ю., Лысенко Л.В. Протеинурия и нефротический синдром // *Мед. вестник.* 2009. № 7. С.9–10.
37. Veeneman J.M., Kingma H.A., Boer T.S. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients // *Am. J. Physiol.* 2003. Vol.284 (5). P.954–965.
38. Akner G., Cederholm T. Treatment of protein-energy malnutrition in chronic nonmalignant disorders // *Am. J. Clin. Nutr.* 2001. Vol. 74 (1). P.6–24.
39. Barakat M.M., Nawab Z.M., Yu A.W. et al. Hemodynamic effect of intradialytic food ingestion and effects of caffeine // *J. Am. Soc.* 1993. Vol. 3. P.1813–1818.
40. Tomita M., Malhotra D., Dheenan S. et al. A potential role for immune activation in hemodialysis hypotension // *Re. Fail.* 2001. Vol. 23(5). P.637–649.
41. Petrosa G., Grandaliano G., Gesualdo L. et al. Clinical relevance of cytokine production in hemodialysis // *Kidney Int.* 2000. Vol. 58. P.104–111.
42. Михайлова Н.Б., Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. и др. Беталейкин (rhIL-1) как протектор гемопоэза при интенсивной полихимиотерапии // *Цитокины и воспаление.* 2003. Т.2, № 2. С.28–31.
43. Черний В.И., Нестеренко А.Н. Нарушения иммунитета при критических состояниях. Особенности диагностики // *Внутренняя медицина (Украина).* 2007. № 3 (3). С.25–39.
44. Фрейндли И.С. Иммунная система и ее дефекты: руководство для врачей. СПб.: НТФФ «Полисан», 1998. 113 с.

45. Bergamini S., Vandelli L., Bellei E. et al. Relationship of asymmetric dimethylarginine to hemodialysis hypotension // *Nitric Oxide*. 2004. Vol. 11 (3). P. 273–278.
46. Noris M., Benigni A., Boccardo P. et al. Enhanced nitric oxide synthesis in uremia: implications for platelet dysfunction and dialysis hypotension // *Kidney Int.* 1993. Vol. 44. P. 445–450.
47. Yokokawa K., Mankus R., Saklayen M. G. et al. Increased nitric oxide production in patients with hypotension during hemodialysis // *Ann. Intern. Med.* 1995. Vol. 123 (1). P. 35–37.
48. Сомова Л. М., Плеханова Н. Г. Оксид азота как медиатор воспаления // *Вестник ДВО РАН*. 2006. № 2. С. 77–80.
49. Малкоч А. В., Майданник В. Г., Курбанова Э. Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (ч. 1) // *Нефрология и диализ*. 2000. Т. 2, № 1–2. С. 69–75.
50. Fischer U. M., Schindler R., Brixus K. et al. Extracorporeal circulation activates endothelial nitric oxide synthase in erythrocytes // *Ann. Thorac. Surg.* 2007. Vol. 84. P. 2000–2003.
51. Uematsu M., Ohara Y., Navas J. P. et al. Regulation of endothelial cell nitric oxide synthase mRNA expression by shear stress // *Am. J. Physiol.* 1995. Vol. 269 (6 Pt 1). P. 1371–1378.
52. Kang E. S., Tevlin M. T., Wang Y. B. et al. Hemodialysis hypotension: interaction of inhibitors, iNOS, and the interdialytic period // *Am. J. Med. Sci.* 1999. Vol. 317 (1). P. 9–21.
53. Ермоленко В. М., Михайлова Н. А., Батэрдэнэ С. Уремический синдром и уремические токсины (обзор литературы) // *Нефрология и диализ*. 2008. № 3. С. 182–192.
54. Mangoni A. A., Hewitson C. L., Woodman R. J. et al. Symmetric dimethylarginine is an independent predictor of intradialytic hypotension // *Am. J. Hypertens.* 2008. Vol. 21(8). P. 955–959.
55. Захарова Е. В. Объединенный конгресс «Нефрология и диализ сегодня» (Новосибирск 5–17 сентября 2003 г.) // *Нефрология и диализ*. 2003. Т. 5, № 4. С. 411–413.
56. Балаболкин М. И. Эндокринология. М.: «Универсум паблишинг», 1998. 582 с.
57. Thompson A. M., Olivert J. A. Endogenous and exogenous vasopressin during hemodialysis // *Semin. Dial.* 2009. Vol. 22 (5). P. 472–475.
58. Levin N. W., Zhu F., Keen M. Interdialytic weight gain and dry weight // *Blood Purif.* 2001. Vol. 19. P. 217–221.
59. Raimann J., Liu L., Tyagi S. et al. A fresh look at dry weight // *Hemodial. Int.* 2008. Vol. 12(4). P. 395–405.
60. Davenport A. Audit of the effect of dialysate sodium concentration on interdialytic weight gains and blood pressure control in chronic haemodialysis patients // *Nephron. Clin. Pract.* 2006. Vol. 104. P. 120–125.
61. Locatelli F., Covic A., Chazot C. et al. Optimal composition of the dialysate, with emphasis on its influence on blood pressure // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004. Vol. 19 (4). P. 785–796.
62. Корнеева С. П. Лечение больных хронической почечной недостаточностью с высоким риском развития интрадиализной гипотензии // *Современные медицинские технологии (Украина)*. 2009. № 1. С. 82–86.

Статья поступила в редакцию 7 июня 2012 г.