© Коллектив авторов, 1999
УДК 612.143:616.61-008.64-036.12-085.38

А.Ф.Ямпольский, Л.Ф.Еремеева, Л.И.Шуляк

КОНЦЕНТРАЦИЯ КОРТИЗОЛА И УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.F. Yampolsky, L.F. Yeremeeva, L. I. Shulyak

PLASMA CORTISOL CONCENTRATION AND BLOOD PRESSURE LEVEL IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON PERMANENT HEMODIALYSIS

Краснодарский краевой нефрологический центр, г.Краснодар, Россия

РЕФЕРАТ

Исследовалась концентрация кортизола (Крт) в плазме крови больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом (ГД). Уровень Крт определяли до и после процедуры гемодиализа, а также до и после диализатора на 30-й минуте ГД.

Выявлена достоверная корреляционная связь между концентрацией Крт и диастолическим артериальным давлением ($r=-0,7$, $p<0,01$) в группе больных с некомпенсированной артериальной гипертензией (среднее артериальное давление ⩾99 мм рт.ст.).

При использовании биосовместимой «high-flux» мембраны у 16 из 19 (84%) пациентов отмечено снижение уровня Крт после гемодиализа, что свидетельствует об отсутствии выраженной реакции стресса на материал мембраны диализатора и/или процедуру экстракорпорального кровообращения.

У больных, находящихся на длительном лечении программным ГД (более 50 мес), отмечается угнетение функции надпочечников.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, кортизол, артериальное давление.

ABSTRACT

The effect of a permanent haemodialysis (HD) session on the plasma concentration of cortisol in 19 ESRD patients has been investigated. Blood samples were collected from the arterial portion of the fistula before and after HD, and 30 min after the begining of the procedure, before and after dialyzer.

The presence of reverse correlation has been found between cortisol concentrations and diastolic blood pressure ($r=-0,7$, $p<0,01$) in dialysed patients with mean arterial blood pressure ⩾99 mmHg.

The cortisol level decreased in 16 of 19 (84%) patients. The significantly decreased plasma concentration of cortisol after the dialysis session and dialyser was not a stressful event.

The basic cortisol levels were significantly lower in patients dialysed longer than 50 months. The long dialysis therapy seems to influence the adrenal function in ESRD patients.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, cortisol, blood pressure.

ВВЕДЕНИЕ

Негативные эффекты гемодиализа (ГД) и его модификаций формируются в первую очередь как следствие недостаточной биосовместимости материала экстракорпорального контура и факторов искусственного кровообращения. Вызываемые двумя указанными моментами реакции активации клеточных и гуморальных медиаторов провоцируют развитие реакции стресса и, соответственно, компенсаторных реакций различной степени адекватности.

Одной из компенсаторных реакций (при шоке или стрессовой ситуации) является усиленная продукция кортикостероидов, в первую очередь кортизола (Крт). Рост концентрации Крт приводит к активации липолиза, гликогенеза и глюконеогенеза, что позволяет организму обогащаться наиболее мобильными энергетическими субстратами [1].

В публикациях последних лет отмечалось, что у пациентов в терминальной фазе хронической почечной недостаточности (ХПН), находящихся на постоянном ГД: преддиализный уровень Крт в плазме крови зависит от длительности лечения ГД [7]; уровень Крт в течение диализа практически не изменяется или отмечается рост уровня кортизола, что связывают со стрессовой реакцией организма на саму проце-

дуру [8, 9]; отмечена зависимость между низким уровнем метаболитов Крт в крови и артериальной гипертензией у больных с ХПН [5].

Целью исследования было: определение наличия и характера стрессовой реакции на основании динамики плазменной концентрации Крт в процессе процедуры ГД; выявление взаимосвязи между уровнем артериального давления и концентрацией Крт в плазме крови.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследован уровень Крт в плазме крови больных с ХПН, находящихся на лечении бикарбонатным программным ГД.

В исследование включены 19 пациентов (в том числе: 11 — женщин и 8 — мужчин), находящихся на лечении бикарбонатным диализом 3 раза в неделю по 6 час на аппарате «Drake Willock system 1000», обследование проводилось только после однодневного перерыва между дализными сессиями с добровольного согласия пациентов Краснодарского краевого нефроцентра. Средний возраст обследуемых составил 40,7±4,6 лет (от 17 до 60 лет). Процедуры ГД проводились на high-flux диализаторах АХ-2200 фирмы «Althin» с мембраной из модифицированного диацетата целлюллозы, биосовместимость которой высоко оценивается большинством исследователей [10]. Поток диализирующего раствора был стандартизован на уровне 500 мл/мин, а скорость потока крови — 260—300 мл/мин. Все пациенты лечились амбулаторно, отмечали удовлетворительное состояние и не имели декомпенсированных диализных и уремических осложнений. Медикаментозное лечение включало пролонгированные препараты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов. Других медикаментозных средств, кроме гепарина, необходимого для проведения гемодиализа, больные не получали. Все пациенты придерживались определенной диеты с достаточным содержанием белка и ограничением водно-солевой нагрузки. Средняя продолжительность лечения больных на момент исследования составила 27,4±4,2 мес (от 12 до 122 мес).

Забор крови на исследование проводился из артериального отдела фистулы до и после диализа, а также на 30-й минуте процедуры до и после диализатора. Исследовались такие параметры, как общий анализ крови, мочевина, креатинин, вещества средней молекулярной массы, β_2-микроглобулин, общий белок, концентрация сывороточного альбумина (ОКА) и фракция альбумина свободного от лигандов (ЭКА) [3], кортизол. Концентрация Крт в плазме крови определялась иммуноферментным методом. Проводился контроль артериального давления — систолического (АДс), диастолического (АДд) и среднего (АДср) до начала и после процедуры, а также на 30-й минуте перфузии, т.е. в момент забора крови на исследование.

Полученные данные рассчитывались как разница средних показателей до и после диализа ($\Delta\overline{X}$ ср.). Кроме абсолютных и средних значений, рассчитывалась разница показателей до и после диализатора на 30-й минуте процедуры ($\Delta\overline{X}$ $ср_{30'}$). Статистическая обработка материала произведена в среде Windows 98 программой Exel с вычислением средних значений ($\overline{X}$ ср.) и средней ошибки (m), критерия Стьюдента (t), среднеквадратического отклонения (δ) и корреляции полученных параметров (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования представлены на рис. 1.

Исследование показало, что у 15 пациентов преддиализный уровень Крт в плазме крови находился в пределах нормы (132,5—369,0 нмоль/л), а у 4 — были низкие показатели (92,7—127,4 нмоль/л) (нормальные значения уровня кортизола —130—550 нмоль/л). Отмеча-

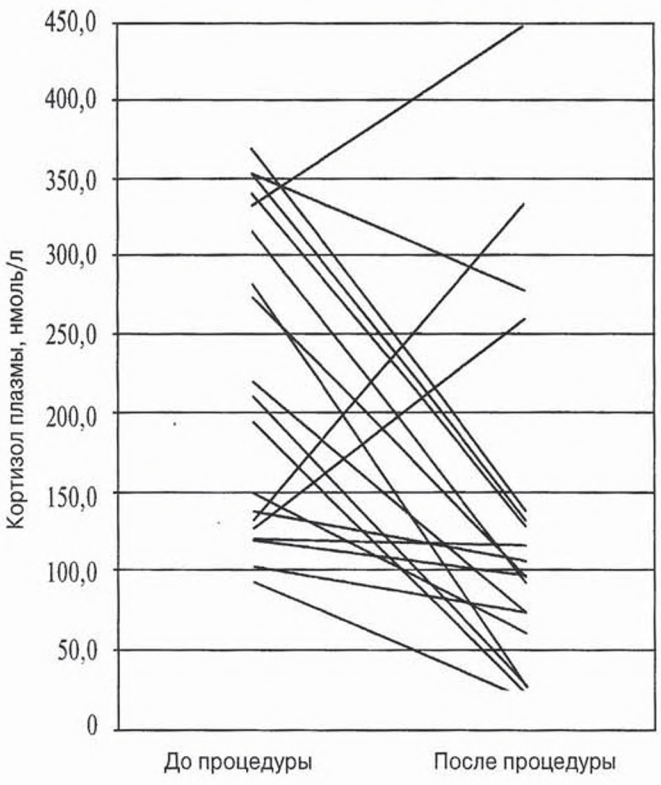

Рис.1. Концентрация кортизола в плазме крови до и после гемодиализа на «high-flux» мембране из диацетата целлюлозы.

ется снижение концентрации гормона после ГД у 16 (84%) больных, что можно объяснить незначительной молекулярной массой Крт и диффузией его через мембрану диализатора, хотя нельзя исключить и факт адсорбции кортизола на полупроницаемой мембране. Клиренс Крт у исследуемых больных составил от 10,5 до 144,7 мл/мин. Необходимо отметить, что после ГД у 3 из 16 пациентов уровень Крт остался в пределах нормы (131,3—277,1 нмоль/л), тогда как у 13 — этот показатель выходит за рамки нижней границы (18,4—128,0 нмоль/л), что можно связать с истощением функции надпочечников у больных с ХПН. После процедуры выявлен умеренный рост уровня Крт у 3 пациентов (16%), однако, эти показатели не выходят за пределы нормы, что не позволяет однозначно трактовать полученные результаты как стрессовую реакцию на мембрану диализатора или на саму процедуру ГД даже у этой группы больных.

Проблема артериальной гипертензии у больных с ХПН, находящихся на программном ГД, не разрешена окончательно и в настоящее время. Многие авторы отмечают, что выживаемость больных на гемодиализе зависит от уровня АДср [2, 6].

Чтобы определить наличие или отсутствие взаимосвязи между уровнем АД и концентрацией Крт, исследуемые больные были разделены по уровню АДср на 2 группы. Первую группу составили 9 больных, у которых преддиализный уровень АДср был не выше 98 мм рт.ст. Вторую группу составили 10 больных с уровнем АДср ⩾99 мм рт. ст.

Полученные данные в обеих группах представлены в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах больных на 30-й минуте процедуры снижение концентрации Крт при прохождении крови через диализатор примерно одинаково (16% и 18%). В группе больных с некомпенсированной артериальной гипертензией отмечается более выраженное снижение функциональных возможностей надпочечников, о чем свидетельствует значительное снижение уровня Крт в конце процедуры при одинаковой эффективности трансмембранного переноса (межгрупповые различия высоко достоверны). Вероятно, у пациентов с высоким уровнем АДср (⩾99 мм рт. ст.) имеется истощение функции надпочечников, в результате чего компенсаторный выброс Крт надпочечниками снижается.

В первой группе пациентов корреляционных связей между исследованными параметрами не выявлено, что, вероятно, объясняется компенсированным характером артериальной гипертензии или ее отсутствием. Во второй группе больных выявлена корреляционная зависимость между преддиализными величинами Крт и АДд ($r=-0,7$, $p<0,01$), а также, соответственно, Крт и АДср ($r=-0,6$, $p<0,01$). Уровень Крт играет роль в развитии и поддержании артериальной гипертензии, оказывает влияние на уровень АДд. На рис. 2 отображена зависимость между преддиализным уровнем Крт и АДд. При снижении преддиализного уровня Крт в крови у больных диастолическое давление повышено.

Проведено сравнение преддиализного уровня Крт в плазме крови у больных с разной продолжительностью лечения ГД. У пациентов довольно быстро, уже к 5-му году лечения снижаются функциональные возможности надпочечников, что может быть связано как с общим угнетением функций желез внутренней секреции, вследствие хронической уремии, так и с постоянным проведением процедуры экстракорпорального кровообращения — гемодиализом в течение длительного времени. В проведенном исследовании у пациентов, находящихся на лечении менее 50 мес, преддиализный уровень Крт был значительно выше (250,7±24,81 нмоль/л), чем у тех, лечение которым проводилось уже более 50 мес (124,2±18,69 нмоль/л). Полученные нами данные подтверждают факт угнетения функции надпочечников у больных, находящихся на лечении программным ГД длительное время (более 4 лет). По данным [1, 4], полученным в результате проведения специфических

Уровень кортизола, его динамика до, после и на 30-й минуте гемодиализа (до и после диализатора) у больных с терминальной почечной недостаточностью на лечении программным гемодиализом

Показатели ($\bar{X}$ср±m)	Первая группа (n=9) Адср<99 мм рт. ст.	Вторая группа (n=10) Адср⩾99 мм рт. ст.
Продолжительность лечения гемодиализом, мес	31,67±4,8	46,0±10,14
АД систолическое	125,9±2,59	151,1±5,15**
АД среднее	93,30±1,23	113,85±6,17**
АД диастолическое, мм рт. ст.	77,2±3,1	95,2±3,21**
Концентрация кортизола, нмоль/л:		
перед гемодиализом	276,85±34,24	169,06±31,66
после гемодиализа	210,96±31,96	34,32±7,3*
$\Delta\bar{X}$ср±m	65,99±12,3 (26%)*	134,74±8,4 (62%)**
Концентрация кортизола на 30-й минуте ГД, нмоль/л:		
до диализатора	185,25±30,44	152,25±30,27
после диализатора	163,28±19,88	125,45±20,89
$\Delta\bar{X}ср_{30}$±m	21,97±5,2 (16%)	26,80±6,1 (18%)

* $p<0,05$.
** $p<0,005$.

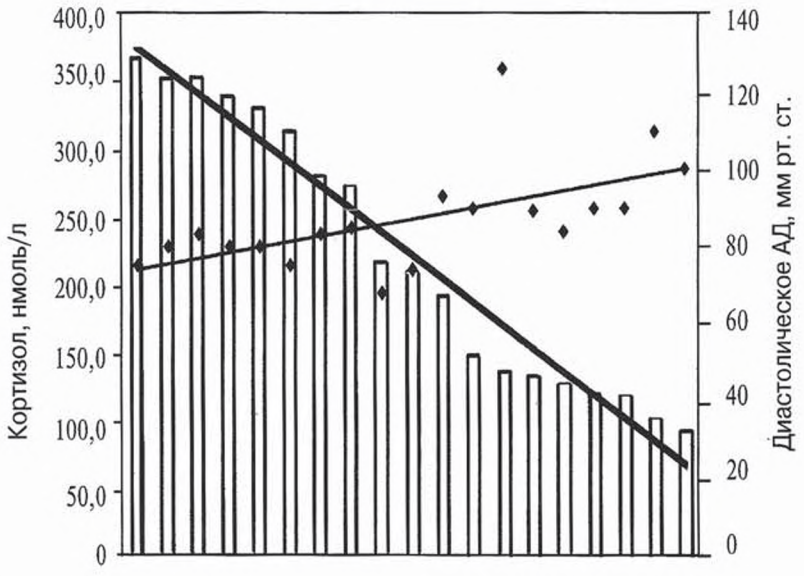

Рис. 2. Корреляционная зависимость преддиализных уровней концентрации кортизола в плазме крови и диастолического давления у больных с хронической почечной недостаточностью, находящихся на лечении программным гемодиализом.

Светлые столбцы — концентрация кортизола;
темные ромбики — диастолическое артериальное давление.

стимулирующих тестов, хроническая надпочечниковая недостаточность становится клинически явной, когда более 90% ткани надпочечников склерозированы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Проведение бикарбонатного ГД с использованием биосовместимых мембран у большинства больных не только не провоцирует выброс Крт в кровь, но способствует существенному снижению его уровня за счет диффузии гормона через мембрану диализатора и, возможно, его адсорбции на мембране.

2. У подавляющего числа больных (84%) стрессовой реакции на процедуру гемодиализа и/или диализатор с использованием «high-flux» мембраны, регистрируемой по динамике уровня кортизола в плазме, не выявлено.

3. Наличие отрицательной корреляционной связи в группе больных с некомпенсируемой гипертензией между преддиализным уровнем Крт и АДд ($r=-0,7$, $p<0,01$), Крт и АДср ($r=-0,6$, $p<0,01$) свидетельствует о значимой роли уровня гормона в развитии и поддержании гипертензии у пациентов с ХПН, находящихся на лечении программным ГД.

4. У больных с ХПН, находящихся на длительном лечении программным ГД (свыше 50 мес), отмечается угнетение функции надпочечников, что может со временем привести к хронической надпочечниковой недостаточности.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бышевский А.Ш., Терсенов О.А. Биохимия для врача.—Екатеринбург, 1994.—С. 338—339, 347.

2. Волков М.М. Факторы течения заболевания, влияющие на выживаемость больных на хроническом гемодиализе // Нефрология.—Т. 1, № 4.—С. 43—49.

3. Грызунов Ю.А., Добрецов Г.Е. Альбумин сыворотки крови в клинической медицине.—М.: Ириус, 1994.—С. 74—76.

4. Клиническая эндокринология // Н.Т.Саркова.—М.: Медицина, 1991.—С. 316—318.

5. Akopian A.S., Koriakin M.V., Golubov A.A. The activities of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathetic-adrenal systems during hemodialysis // Urol. Nefros.—1991.—№ 4.—P. 45—50.

6. Charra B., Calemard E., Ruffet M. et al. Survival as an index of adequacy of dialysis // Kidney Int.—1992.—Vol. 41.—P. 1286—1291.

7. Dolinska-Laskos C., Grzeszezak W., Zukowska-Szczechowska E. Influence of long term dialysis therapy on function of the pituitary-adrenal axis in patients with chronic renal failure // Pol. Arch. Med. Wewh.—1993.—Vol. 89, № 4.—P. 275—285.

8. Haug C., Metzele A., Steffgen J. et al. Changes in brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide plasma concentration during hemodialysis in patients with chronic renal failure// Horm. Metab. Res.—1994.—Vol. 26, № 5.—P. 246—249.

9. Letizia C., Mazzaferro S., De-Ciocchis A. et al. Effects of haemodialysis session on plasma beta-endorphin, ACTH and cortisol in patients with end-stage renal disease // Scand. J. Urol. Nephrol.—1996.—Vol. 30, № 5.—P. 333—402.

10. Schaefer R.M., Huber L., Gilge U. et all. Clinical evaluation of a new high-flux cellulose acetate membrane // Int. S. Artif. Organs.—1989.—Vol. 12, № 2.—P. 85—90.

Поступила в редакцию 02.06.99 г.