

© В.Н.Спиридонов, Ю.А.Борисов, Э.Б.Лебедева, Е.Н.Левыкина, Е.Д.Суглобова, 2005
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38:616.092.12

*В.Н. Спиридонов, Ю.А. Борисов, Э.Б. Лебедева, Е.Н. Левыкина,
Е.Д. Суглобова*

ГОДЫ И ЖИЗНЬ (КАК ОБЪЕКТИВНАЯ РЕАЛЬНОСТЬ) НА РЕГУЛЯРНОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ

V.N.Spiridonov, Yu.A.Borisov, E.B.Lebedeva, E.N.Levykina, E.D.Suglobova

YEARS AND LIFE (AS OBJECTIVE REALITY) ON REGULAR HEMODIALYSIS

Научно-исследовательский институт нефрологии, кафедра биохимии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ. Анализ клинико-лабораторных и биофизических показателей, характеризующих метаболические сдвиги у пациентов на хроническом гемодиализе, при длительном наблюдении. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В течение 201 сеанса регулярного гемодиализа обследовали 108 больных с терминальной стадией ХПН. 36 человек обследовали повторно, через 1,5 года после начала наблюдения, и 22 пациента – еще раз через 5,3 года. У 59 больных определяли уровень паратиреоидного гормона в крови. Достоверность различия данных до и после сеанса гемодиализа ($p < 0,05$) оценивали по величине коэффициента Стьюдента, эффективность гемодиализа – по величине Kt/V . Выживаемость больных рассчитывали моментным методом, определяли среднюю продолжительность жизни пациентов в отделении и ее дисперсию. Кислотный гемолиз производили по Терскову и Гительзону, ультразвуковой – с использованием аппарата для ультразвуковой терапии УЗТ-1.03 У. Осмотическую резистентность определяли в 0,45% растворе NaCl колориметрически. Содержание паратиреоидного гормона в крови определяли иммуноферментным методом, а все остальные клинические показатели – в соответствии со стандартными унифицированными методиками. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** За последнее десятилетие выявлено двукратное увеличение среднего срока жизни больных. Отмечена положительная динамика в отношении показателей состояния сердечно-сосудистой системы: с длительностью лечения гемодиализом отрицательно коррелировали систолическое артериальное давление ($r = -0,246 \pm 0,070$, $p < 0,001$ до сеанса; $r = -0,349 \pm 0,067$, $p < 0,0001$ после сеанса), диастолическое артериальное давление ($r = -0,286 \pm 0,069$, $p < 0,001$ до сеанса; $r = -0,340 \pm 0,068$, $p < 0,0001$ после сеанса) и пульсовое давление после сеанса ($r = -0,293 \pm 0,069$, $p < 0,0001$). Установлена корреляция электролитного статуса плазмы с длительностью лечения гемодиализом: концентрация Na^+ до сеанса гемодиализа уменьшалась ($r = -0,232 \pm 0,070$, $p = 0,001$), а Ca^{2+} – возрастала ($r = -0,327 \pm 0,068$, $p < 0,0001$). Повышение интенсивности белкового обмена выразилось в постепенном увеличении концентрации общего белка крови ($r = 0,234 \pm 0,080$, $p = 0,001$), альбумина ($r = 0,157 \pm 0,071$, $p = 0,028$) и концентрации мочевины в плазме крови ($r = 0,229 \pm 0,070$, $p = 0,001$). Сухой вес пациентов со временем снижался ($r = -0,264 \pm 0,068$, $p < 0,0001$). Возрастала стабильность эритроцитарных мембран: время кислотного гемолиза сокращалось ($r = -0,152 \pm 0,071$, $p = 0,034$ до сеанса), увеличивался гематокрит ($r = 0,190 \pm 0,070$, $p = 0,008$ до сеанса). Приведены коэффициенты корреляции артериального давления с весом больных до и после сеанса гемодиализа, а также с концентрацией Na^+ в плазме крови, отмечен их достаточно стабильный статус, за исключением показателей минерального обмена: даже при оптимальных величинах фосфорно-кальциевого произведения активность щелочной фосфатазы за 8–9 лет лечения хроническим гемодиализом возрастает более чем на 66%. На основе анализа клинико-лабораторных показателей вскрыты наиболее вероятные механизмы нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, белково-липидного обмена, водно-электролитного и нутриционного статусов и определены приоритетные направления их коррекции. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В случае успешной адаптации больного к лечению регулярным гемодиализом в начальный период времени, в последующие 2–3 года состояние пациента постепенно улучшается, а затем на протяжении еще 7–9 лет остается вполне стабильным. При высоком качестве гемодиализной терапии эффективно корректируются нарушения белкового и липидного обменов, поддерживается нутриционный статус, адекватно корректируется анемия и не ухудшаются показатели сердечно-сосудистой системы. При этом клеточные структуры стабилизируются, улучшается состояние мембранных систем. Проблематичным остается лишь неудовлетворительное состояние минерального обмена.

Ключевые слова: гемодиализ, хроническая почечная недостаточность, длительность жизни пациентов, клинико-лабораторные показатели.

ABSTRACT

THE AIM of the investigation is an analysis of clinico-laboratory and biophysical indices characterizing the metabolic shifts in chronic hemodialysis patients under continuous observation. **PATIENTS AND METHODS.** During 201 sessions of regular hemodialysis 108 patients with the terminal stage of CRF were examined. Repeated examinations were performed on 36 patients within 1.5 years after the observations were started, 22 patients were examined once more within 5.3 years. The level of parathyroid hormone in blood was determined in 59 patients. Reliability of differences in the data before and after the hemodialysis sessions ($p < 0.05$) was estimated by the value of Student's coefficient, the hemodialysis effectiveness - by the value Kt/V . Survival of the patients was calculated by the moment method, the average period of life at the hospital department and its dispersion were also determined. Acid hemolysis was performed after Terskov and Gitelson, ultrasonic - with the apparatus of ultrasonic therapy UST-1.03 U. Osmotic resistance was determined in a 0.45% solution of NaCl calorimetrically. The immunoenzymic method was used to determine the content of parathyroid hormone in blood, all other clinical parameters were determined according to standard

unified methods. **RESULTS.** For the recent decade the average term of life of these patients has become two times longer. Positive dynamics was noted in the indices of the state of the cardio-vascular system: the duration of hemodialysis treatment had negative correlation with systolic arterial pressure ($r = -0.246 \pm 0.070$, $p < 0.001$ before session; $r = -0.349 \pm 0.067$, $p < 0.0001$ after session), diastolic arterial pressure ($r = -0.286 \pm 0.069$, $p < 0.001$ before session; $r = -0.340 \pm 0.068$, $p < 0.0001$ after session), and pulse pressure after session ($r = -0.293 \pm 0.069$, $p < 0.0001$). A correlation was established of the electrolyte status of plasma with the duration of hemodialysis treatment: Na^+ concentration before hemodialysis session decreased ($r = -0.232 \pm 0.070$, $p = 0.001$), and Ca^{2+} - increased ($r = -0.327 \pm 0.068$, $p < 0.0001$). The increased intensity of protein metabolism was expressed as a gradually increased concentration of the total blood protein ($r = 0.234 \pm 0.080$, $p = 0.001$), albumin ($r = 0.157 \pm 0.071$, $p = 0.028$) and urea concentration in blood plasma ($r = 0.229 \pm 0.070$, $p = 0.001$). Dry weight of the patients decreased in due course ($r = -0.264 \pm 0.068$, $p < 0.0001$). Stability of the erythrocyte membranes grew up: acid hemolysis time shortened ($r = -0.152 \pm 0.071$, $p = 0.034$ before session), hematocrit increased ($r = 0.190 \pm 0.070$, $p = 0.008$ before session). Coefficients of correlation of arterial pressure with the patients' weight before and after hemodialysis sessions are presented as well as with the concentration of Na^+ in blood plasma. Their sufficiently stable status was noted with the exception of the mineral metabolism indices. Even with the optimal values of the phosphorus-calcium product activity of alkaline phosphatase becomes 60% higher for 8-9 years of chronic hemodialysis treatment. An analysis of clinico-laboratory indices disclosed the most possible mechanisms of impairments of the cardio-vascular system, protein-lipid metabolism, water-electrolyte and nutritional status. The priority directions in correction are determined. **CONCLUSION.** In case of successful adaptation of the patient to regular hemodialysis treatment at the initial period his condition gradually becomes better in the following 2-3 years, and later for 7-9 years remains fairly stable. The high quality hemodialysis therapy effectively corrects the impaired protein and lipid metabolism, maintains nutritional status, adequately corrects anemia, and the cardio-vascular system parameters do not deteriorate. The cellular structures become stable, the membrane systems improve. The state of mineral metabolism is the only thing that remains problematic.

Key words: hemodialysis, chronic renal failure, patients' duration of life, clinic-laboratory indices.

ВВЕДЕНИЕ

Гемодиализ как способ сохранения и, следовательно, организации всей жизни пациентов стал объективной реальностью для многих тысяч больных. Сотни исследований посвящены оценке состояния жизнедеятельности пациентов, хронически получающих заместительную почечную терапию. Объектом исследования стали самые различные стороны этой разновидности лечебных процедур при хронической болезни почек: от сравнения эффективности различных типов диализа до сравнения их стоимости [1, 2], от классического анализа вариантов изменений катаболических и анаболических процессов у пациентов до математического их моделирования и т.д.

Одним из вопросов, наиболее часто обсуждаемых в среде специалистов по диализной терапии, является следующий: если продолжительность жизни пациента, получающего заместительную гемодиализную терапию, достаточно велика, в какой степени метаболические сдвиги в его организме в этот период дадут ему возможность интеграции в среду практически здоровых людей? И проблема здесь не только в оценке качества жизни. Понятие качества жизни, определяемое, как правило, путем анализа опросных листов, заполняемых пациентами и во многом отражающее их психологический и психофизический статус, все же несет в себе отпечаток субъективизма, и лишь косвенно отражает объективные данные и о состоянии организма больных, и о качестве медицинской помощи, им предоставляемой [3, 4]. Поэтому предметом нашего ретроспективного исследования стал анализ исключительно объективных данных клинических и биофизических исследований.

Современные постановочные работы, как правило, отличаются высоким уровнем дизайна и охватывают чрезвычайно широкие выборки пациентов. Однако при этом сроки наблюдения за больными весьма редко оказываются достаточно длительными: даже при оценке рисков смертности период стандартного исследования, как правило, не превышает 3–4 лет [5–7]. Еще реже встречаются продолжительные мониторинговые обследования, предметом которых являются конкретные лица, годами получающие заместительную почечную терапию. В то же время анализ именно объективных данных, отражающих физическое состояние организма, представляется весьма актуальным.

Наше исследование, напротив, является ретроспективным и длительным. Оно, строго говоря, не было запланировано заранее как вариант аналитической работы, но результаты оказались интересными, и мы сочли возможным ознакомить с ними широкий круг врачей диализных отделений.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Группы больных. В течение 201 сеанса регулярного гемодиализа обследовано 108 больных с терминальной стадией ХПН. Обследованная группа состояла из 66 мужчин и 42 женщин в возрасте от 17 до 69 лет. Средний возраст составлял $43,29 \pm 1,22$ года. У 94 больных диагностирован хронический гломерулонефрит, у 2 больных – хронический пиелонефрит, у 5 – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у 3 больных – сахарный диабет, диабетическая нефропатия, у 2 – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит и еще у 2 больных присутствовали прочие заболевания почек.

Все больные получали сеансы стандартного гемодиализа. Количество сеансов колебалось в пределах от 3 до 2580, и составило 589 ± 42 в среднем, то есть средняя длительность лечения регулярным гемодиализом равнялась $3,8 \pm 0,3$ года. Измерения производились до и после сеанса. Достоверность различия данных до и после сеанса гемодиализа ($p < 0,05$) оценивалась по величине коэффициента Стьюдента (t), который рассчитывался методом попарных сравнений сопряженных вариантов.

У 36 больных измерения проводились повторно после первичного определения резистентности взятых у них эритроцитов. Эта группа больных состояла из 18 мужчин и 18 женщин; средний возраст больных составил $42,3 \pm 2,1$ года. У 34 больных из этой группы диагностирован хронический гломерулонефрит, у одного больного – ревматоидный артрит и амилоидоз почек и у одного больного – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит. В начале наблюдения средний срок лечения регулярным гемодиализом составлял $2,6 \pm 0,5$ лет. К этому времени количество сеансов, полученных больными, составляло в среднем 400 ± 73 , а при повторном измерении – уже 623 ± 82 сеанса, поскольку продолжительность лечения регулярным гемодиализом к моменту повторного обследования возросла до $4,0 \pm 0,5$ лет.

Из 36 наблюдаемых больных у 22 измерения показателей были проведены еще раз через 5–6 лет лечения. Эта группа состояла из 12 мужчин и 10 женщин. Средний возраст пациентов составлял $39,4 \pm 3,2$ лет. У 18 больных был диагностирован хронический гломерулонефрит, у двух больных – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у одной больной – ревматоидный артрит и амилоидоз почек и у одного больного – мочекаменная болезнь и вторичный пиелонефрит. На момент начала наблюдения количество полученных сеансов составляло в среднем 423 ± 83 сеанса, что соответствовало $2,7 \pm 0,5$ лет лечения регулярным гемодиализом. Через 5–6 лет наблюдения число сеансов, полученных больными, составило уже 1274 ± 85 , что соответствовало продолжительности диализного лечения $8,2 \pm 0,5$ года.

Группа с известным уровнем ПТГ. Начиная с 1998 года, у некоторых больных определяли содержание паратиреоидного гормона в крови. Эти 59 пациентов составили группу для исследования, включавшую в себя 30 мужчин и 29 женщин в возрасте от 17 до 68 лет (средний возраст $44,6 \pm 1,9$ лет). Количество сеансов гемодиализа, полученное представителями этой группы, варьировало от 10 до 2580 (в среднем 956 ± 86). У 53 больных диагностирован хронический гломерулонефрит, у 4

пациентов – поликистоз почек и вторичный пиелонефрит, у одного больного – первичный пиелонефрит и еще у одной больной – амилоидоз почек как осложнение ревматоидного артрита.

Расчет эффективности гемодиализа. Эффективность гемодиализа оценивалась по величине Kt/V , которая рассчитывалась по формуле D.T. Daugirdas (1996):

$$Kt/V = -\ln(Ur_2/Ur_1 - 0,008 \cdot t) + (4 - 3,5 \cdot Ur_2/Ur_1) \cdot (P1 - P2)/P2,$$

где:

$-\ln$ – отрицательный натуральный логарифм;

Ur_1 – уровень мочевины в сыворотке крови до гемодиализа (ммоль/л);

Ur_2 – уровень мочевины в сыворотке крови после гемодиализа (ммоль/л);

t – продолжительность сеанса гемодиализа (час);

$P1$ – вес больного до гемодиализа (кг);

$P2$ – вес больного после гемодиализа (кг)

Расчет средней продолжительности жизни. Интегральным показателем качества проводимых сеансов в отделении гемодиализа является длительность жизни пациентов. Выживаемость больных на гемодиализе рассчитывалась моментным методом, а после получения таблиц дожития определялась средняя продолжительность жизни пациентов в отделении и ее дисперсия [8, 9].

Используемые методы лабораторной диагностики. Методики определения кислотной (химической), ультразвуковой и осмотической резистентности эритроцитов подробно описаны [10].

Содержание паратиреоидного гормона в крови определялось иммуноферментным методом.

Все остальные клинические показатели определялись в соответствии со стандартными унифицированными методиками [11, 12].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний срок жизни больного, получающего лечение регулярным гемодиализом, – наиболее информативный (объективный) показатель эффективности работы отделения. Средние сроки жизни больных в отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова за последние десять лет представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, использование бикарбонатного диализирующего раствора, приготовленного на основе особо чистой воды, применение эритропоэтина и препаратов-модуляторов фосфорно-кальциевого обмена, мониторинг артериального давления с его коррекцией гипотензивными средствами, ряд других мероприятий, проводимых в ходе гемодиализной процедуры, за десятилетие привели к почти двукратному увеличению средне-

Таблица 1

Средний срок жизни больных в отделении гемодиализа СПбГМУ за последние 10 лет

Год	Средний срок жизни в годах $\bar{X} \pm m$
1993	7,42±0,15
1994	10,16±0,19
1995	7,87±0,19
1996 – 1997*	8,35±0,58
1998	10,44±0,27
1999	9,34±0,21
2000	10,26±0,18
2001	12,73±0,31
2002	12,27±0,25
2003	14,24±0,17

Примечание: здесь и далее в табл. 4 и 5: $\bar{X}$ – среднее значение; m – средняя квадратичная ошибка среднего. * – в связи со смертью лишь одного больного, наступившей в 1996 году, расчет выживаемости производился за два года.

го срока жизни больных в нашем отделении: с 7,42±0,15 лет до 14,24±0,17 лет.

Двукратное возрастание продолжительности жизни пациентов гемодиализа безусловно является результатом позитивных метаболических сдвигов, которые, на первый взгляд, должны напрямую выразиться в положительной динамике основных

лабораторных показателей, объективно отражающих состояние организма. Однако результаты наших исследований не столь однозначны.

В табл. 2 приведены коэффициенты корреляции между клиническими, биохимическими показателями и длительностью лечения для всей обследованной группы пациентов (108 чел.), которые получили 201 сеанс исследуемого регулярного гемодиализа.

Как видно из таблицы, положительная динамика наблюдалась в отношении показателей состояния сердечно-сосудистой системы: достоверно снижалось систолическое, диастолическое, среднее давление, а также пульсовое давление после диализа. Электролитный статус плазмы коррелировал с длительностью лечения гемодиализом – концентрация Na^+ достоверно снижалась ($r = -0,232 \pm 0,070$) наряду с более выраженной тенденцией к увеличению концентрации $\text{Ca}^{2+}_{\text{общ}}$ ($r = 0,327 \pm 0,068$). Применение активных форм витамина D_3 в сочетании с использованием низкокальциевого диализирующего раствора (концентрация $\text{Ca}^{2+} - 1,25-1,5$ ммоль/л) при соблюдении соответ-

Таблица 2

Коэффициенты корреляции между длительностью лечения регулярным гемодиализом и клинико-лабораторными показателями (n = 201)

Показатели	Коэффициенты корреляции $r = \bar{X} \pm m$	t	p
Гематокрит до сеанса гемодиализа	0,190±0,070	2,70	= 0,008
Гематокрит после сеанса гемодиализа	0,261±0,069	3,77	< 0,001
Гемоглобин	0,016±0,072	0,22	= 0,186
Эритроциты	0,040±0,072	0,56	= 0,579
Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа	-0,152±0,071	2,09	= 0,034
Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа	-0,086±0,072	1,20	> 0,05
Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа	0,086±0,072	1,20	> 0,05
Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа	0,165±0,071	2,33	= 0,021
АД систолическое до сеанса гемодиализа	-0,246±0,070	3,54	= 0,001
АД систолическое после сеанса гемодиализа	-0,349±0,067	5,19	< 0,0001
АД диастолическое до сеанса гемодиализа	-0,286±0,069	4,16	< 0,001
АД диастолическое после сеанса гемодиализа	-0,340±0,068	5,04	< 0,0001
АД пульсовое до сеанса гемодиализа	-0,136±0,071	1,91	> 0,05
АД пульсовое после сеанса гемодиализа	-0,293±0,069	4,27	< 0,0001
АД среднее до сеанса гемодиализа	-0,261±0,069	3,77	< 0,0001
АД среднее после сеанса гемодиализа	-0,352±0,067	5,24	< 0,0001
Натрий плазмы до сеанса гемодиализа	-0,232±0,070	3,32	= 0,001
Натрий плазмы после сеанса гемодиализа	0,053±0,071	0,74	> 0,05
Кальций плазмы до сеанса гемодиализа	0,327±0,068	4,82	< 0,0001
Кальций плазмы после сеанса гемодиализа	0,143±0,071	1,99	= 0,046
Фосфорно-кальциевое произведение до сеанса гемодиализа	0,178±0,071	2,52	= 0,013
Фосфорно-кальциевое произведение после сеанса гемодиализа	0,036±0,071	0,5	= 0,64
Щелочная фосфатаза, активность	0,366±0,067	5,48	= 0,0001
Вес до сеанса гемодиализа	-0,247±0,070	3,55	< 0,0001
Вес после сеанса гемодиализа	-0,264±0,069	3,81	< 0,0001
Общий белок плазмы	0,234±0,070	3,35	= 0,001
Альбумин плазмы	0,157±0,071	2,2	= 0,028
Мочевина плазмы до сеанса гемодиализа	0,229±0,070	3,28	= 0,001
Мочевина плазмы после сеанса гемодиализа	-0,089±0,072	1,24	= 0,214
Холестерин	-0,219±0,070	3,13	= 0,002
Kt/V	0,349±0,067	5,19	< 0,0001

Примечание: здесь и далее в табл. 3: $\bar{X}$ – среднее значение; r – среднее значение коэффициента корреляции; m – средняя квадратичная ошибка среднего; n – число сеансов гемодиализа, вошедших в исследование.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между весом больного, содержанием Na^+ в плазме крови и видами артериального давления

Показатели	Вес до сеанса гемодиализа $r = \bar{X} \pm m$ p	Вес после сеанса гемодиализа $r = \bar{X} \pm m$ p	Концентрация Na^+ в плазме до сеанса гемодиализа $r = \bar{X} \pm m$ p
АД систолическое до сеанса гемодиализа	0,168±0,070 p = 0,017	0,166±0,070 p = 0,018	0,263±0,068 p = 0,0001
АД систолическое после сеанса гемодиализа	0,209±0,069 p = 0,003	0,212±0,069 p = 0,003	0,186±0,070 p = 0,008
АД диастолическое до сеанса гемодиализа	0,235±0,070 p = 0,001	0,235±0,070 p = 0,001	0,258±0,069 p = 0,0001
АД пульсовое до сеанса гемодиализа	0,197±0,070 p = 0,005	0,196±0,070 p = 0,005	0,186±0,070 p = 0,008
АД пульсовое после сеанса гемодиализа	0,143±0,070 p = 0,044	0,147±0,070 p = 0,037	0,075±0,071 p = 0,291
АД среднее до сеанса гемодиализа	0,156±0,070 p = 0,027	0,153±0,070 p = 0,030	0,270±0,068 p = 0,0001
АД среднее после сеанса гемодиализа	0,218±0,069 p = 0,002	0,220±0,069 p = 0,002	0,205±0,069 p = 0,004

ствующих ограничений в диете обеспечивало постепенное преодоление гипокальциемии. Особого внимания заслуживают результаты, характеризующие состояние белкового и липидного обмена. Так, с длительностью лечения регулярным гемодиализом коррелировала концентрация общего белка плазмы крови ($r = 0,234 \pm 0,070$), а также имелась тенденция к возрастанию содержания альбумина, хотя корреляция здесь не столь значительна ($r = 0,157 \pm 0,071$). Увеличение интенсивности белкового обмена выражалось, прежде всего, возрастанием концентрации мочевины плазмы крови, определяемой до сеанса гемодиализа. В то же время содержание холестерина плазмы крови имело тенденцию к снижению. Додиализный вес пациентов также уменьшался и, что особенно важно, снижался их сухой вес.

Важными являются данные, представленные в табл. 2, которые отражают состояние клеточных мембран, в частности эритроцитарных, на фоне многолетнего влияния на них гемодиализной терапии. Так, прослеживалась тенденция к сокращению времени кислотного гемолиза с одновременным увеличением времени гемолиза ультразвукового, хотя и не очень выраженная. Такая направленность изменений указанных характеристик резистентности эритроцитарных мембран, как было показано нами раньше [10], означает возрастание их стабильности. Значения гематокрита, определяемые как до, так и после сеанса гемодиализа, также положительно коррелировали с длительностью лечения ($r = 0,190 \pm 0,070$ и $r = 0,261 \pm 0,069$ соответственно).

В табл. 3 приведены коэффициенты корреляции артериального давления с весом больных до и после сеанса гемодиализа и с концентрацией Na^+ в плазме крови.

Необходимо отметить, что диастолическое давление до сеанса имело достоверную положительную связь только с содержанием Na^+ в плазме ($r = 0,268 \pm 0,068$; $p = 0,0001$), и поэтому остальные значения коэффициентов корреляции для этого показателя не вошли в табл. 3.

Диастолическое давление имело такую же связь с весом больного и содержанием Na^+ в плазме, но только после сеанса. Достоверная связь пульсового давления после диализа с содержанием Na^+ в плазме не обнаружена, но выявлена его достоверная слабая положительная связь с весом больного как до, так и после сеанса.

Обращает на себя внимание тот факт, что потеря веса на диализе, которая измерялась в процентах к исходному весу и колебалась от 0,4 до 9,6%, составляя в среднем $4,49 \pm 0,12\%$, никак не коррелировала с показателями артериального давления.

Наибольший интерес, на наш взгляд, вызывают данные, полученные при использовании метода парных сравнений для групп больных, обследованных неоднократно. Эти результаты представлены в табл. 4 и 5. Следует отметить, что, как правило, проводилось обследование тех пациентов, у которых период адаптации к процедуре был уже завершен, поскольку к моменту начала исследования больные, входящие в выделенную группу из 36 человек, в среднем уже получили 400 ± 73 сеанса гемодиализа. Поэтому данные, полученные в начале исследования и через 1,5 года, а для указанной подгруппы, состоящей из 22 больных (к началу исследования эти пациенты получили в среднем 422 ± 83 сеанса гемодиализа) и через 5,3 года, характеризуют состояние пациентов на хроническом гемодиализе, давно ставшем для них «образом жизни».

После проведения, в среднем, 224 сеансов гемодиализа (см. табл. 4) достоверно возрос гематокрит, определяемый до сеанса (с $0,247 \pm 0,010$ до $0,267 \pm 0,010$; $t = 2,46$; $p < 0,05$). Однако достоверного увеличения ни количества эритроцитов, ни концентрации гемоглобина и величины цветового показателя не выявлено. Среди биофизических показателей достоверно изменялась лишь ультразвуковая резистентность эритроцитов, характеризующая механическую прочность их мембран (с $2,47 \pm 0,10$ до $2,84 \pm 0,14$; $t = 2,3$; $p < 0,05$). Состояние же

сердечно-сосудистой системы, во всяком случае, не ухудшалось: мы зафиксировали лишь некоторое снижение артериального давления: систолического – после сеанса гемодиализа (с $135,2 \pm 5,5$ до $124,5 \pm 4,5$ мм.рт.ст.; $t=2,33$; $p<0,05$) и диастолического – до сеанса (с $88,9 \pm 4,0$ до $81,0 \pm 2,0$ мм. рт. ст.; $t=2,12$; $p<0,05$). Следует отметить, что в начале исследования значения артериального давления не были слишком высоки. В течение полутора лет

диализной терапии достоверно снизилась концентрация Na^+ в плазме крови больных (с $139,2 \pm 0,7$ до $137,3 \pm 0,6$ ммоль/л; $t=2,66$; $p<0,05$) при неизменной концентрации K^+ , что свидетельствует об эффективности мероприятий по стабилизации электролитного статуса больных.

Наблюдаемое увеличение преддиализной концентрации Ca^{2+} в плазме крови при неизменном уровне фосфатов – прогностически благоприятный

Таблица 4

Исходные и повторные (через 1,5 года) значения клинико-лабораторных показателей (n = 36)

Показатели	Исходные данные (после 2,5 лет лечения гемодиализом) $\bar{X} \pm m$	Повторные данные (после 4 лет лечения гемодиализом) $\bar{X} \pm m$	% изменения	p
Гематокрит до сеанса гемодиализа	$0,247 \pm 0,010$	$0,267 \pm 0,009$	8,1	$<0,05$
Гематокрит после сеанса гемодиализа	$0,277 \pm 0,010$	$0,286 \pm 0,011$	3,2	$>0,05$
Гемоглобин, г/л	$86,22 \pm 2,86$	$87,69 \pm 2,51$	1,7	$>0,05$
Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	$2,74 \pm 0,09$	$2,76 \pm 0,08$	0,7	$>0,05$
СОЭ, мм/час	$32,06 \pm 2,81$	$37,58 \pm 2,63$	17,2	$>0,05$
Цветовой показатель	$0,940 \pm 0,005$	$0,950 \pm 0,009$	1,1	$>0,05$
Ретикулоциты, %	$0,74 \pm 0,08$	$0,82 \pm 0,07$	10,8	$>0,05$
Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	$3,493 \pm 0,096$	$3,278 \pm 0,107$	-6,1	$>0,05$
Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	$3,134 \pm 0,102$	$2,951 \pm 0,080$	-5,8	$>0,05$
Осмотическая резистентность до сеанса гемодиализа, %	$37,48 \pm 4,02$	$33,79 \pm 3,27$	-9,8	$>0,05$
Осмотическая резистентность после сеанса гемодиализа, %	$47,67 \pm 4,94$	$38,97 \pm 3,68$	-18,3	$>0,05$
Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	$2,66 \pm 0,14$	$2,92 \pm 0,13$	9,8	$>0,05$
Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	$2,47 \pm 0,10$	$2,84 \pm 0,14$	15,0	$<0,05$
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	$211,8 \pm 11,9$	$203,3 \pm 17,1$	-4,0	$>0,05$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$6,03 \pm 0,33$	$5,84 \pm 0,37$	-3,2	$>0,05$
pH	$7,31 \pm 0,01$	$7,32 \pm 0,01$	0,1	$>0,05$
АД систолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$142,9 \pm 5,9$	$132,5 \pm 4,0$	-7,3	$>0,05$
АД систолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$135,2 \pm 5,5$	$124,5 \pm 4,5$	-7,9	$<0,05$
АД диастолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$88,9 \pm 4,0$	$81,0 \pm 2,0$	-8,9	$<0,05$
АД диастолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$81,5 \pm 4,0$	$78,1 \pm 2,7$	-4,2	$>0,05$
АД среднее до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$124,9 \pm 5,2$	$115,3 \pm 3,3$	-7,7	$>0,05$
АД среднее после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$117,3 \pm 4,7$	$109,1 \pm 3,9$	-7,0	$<0,05$
АД пульсовое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$54,0 \pm 2,5$	$51,5 \pm 2,4$	-4,6	$>0,05$
АД пульсовое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	$53,7 \pm 2,7$	$46,4 \pm 2,2$	-13,6	$<0,05$
Натрий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$139,2 \pm 0,7$	$137,3 \pm 0,6$	-1,4	$<0,05$
Натрий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$138,7 \pm 0,6$	$138,9 \pm 0,5$	0,1	$>0,05$
Калий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$5,46 \pm 0,15$	$5,55 \pm 0,12$	1,6	$>0,05$
Калий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$3,84 \pm 0,10$	$4,0 \pm 0,07$	4,2	$>0,05$
Фосфор плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$1,93 \pm 0,10$	$2,04 \pm 0,12$	5,7	$>0,05$
Фосфор плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$1,20 \pm 0,04$	$1,26 \pm 0,05$	5,0	$>0,05$
Кальций плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$2,18 \pm 0,06$	$2,34 \pm 0,03$	7,3	$<0,05$
Кальций плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$2,55 \pm 0,05$	$2,68 \pm 0,05$	5,1	$>0,05$
Фосфорно-кальциевое произведение до сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	$4,22 \pm 0,26$	$4,79 \pm 0,30$	13,5	$>0,05$
Фосфорно-кальциевое произведение после сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	$3,06 \pm 0,11$	$3,40 \pm 0,17$	11,1	$>0,05$
Щелочная фосфатаза, активность, мккат/л	$3,61 \pm 0,64$	$4,96 \pm 0,73$	37,4	$>0,05$
Вес до сеанса гемодиализа, кг	$65,5 \pm 2,1$	$65,5 \pm 2,1$	0	$>0,05$
Вес после сеанса гемодиализа, кг	$63,0 \pm 2,1$	$62,6 \pm 2,1$	-0,6	$>0,05$
Потеря веса на диализе, кг	$2,51 \pm 0,15$	$2,88 \pm 0,18$	14,7	$>0,05$
Потеря веса на диализе, %	$3,91 \pm 0,24$	$4,59 \pm 0,32$	17,4	$<0,001$
Общий белок плазмы, г/л	$67,20 \pm 0,97$	$68,05 \pm 0,93$	1,3	$>0,05$
Альбумин плазмы, г/л	$36,39 \pm 0,80$	$39,20 \pm 0,77$	7,7	$<0,05$
Креатинин плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$0,930 \pm 0,029$	$1,010 \pm 0,035$	8,6	$<0,01$
Креатинин плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$0,450 \pm 0,020$	$0,460 \pm 0,018$	2,2	$>0,05$
Мочевина плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	$27,14 \pm 1,34$	$30,76 \pm 1,30$	13,3	$<0,05$
Мочевина плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	$10,96 \pm 0,62$	$11,59 \pm 0,56$	5,7	$>0,05$
Холестерин, ммоль/л	$5,38 \pm 0,22$	$5,42 \pm 0,28$	0,7	$>0,05$
Билирубин, мкмоль/л	$7,94 \pm 0,25$	$8,24 \pm 0,25$	3,8	$>0,05$
Мочевая кислота, ммоль/л	$0,72 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,03$	6,9	$>0,05$
Kt/V	$1,11 \pm 0,05$	$1,21 \pm 0,04$	9,0	$>0,05$

Примечание: здесь и далее в табл. 5: n – число обследованных пациентов.

Таблица 5

Исходные и повторные (через 5,3 года) значения клинико-лабораторных показателей (n = 22)

Показатели	Исходные данные (после 2,7 лет лечения гемодиализом), $\bar{X} \pm m$	Повторные данные (после 8 лет лечения гемодиализом), $\bar{X} \pm m$	% изменения	p
Гематокрит до сеанса гемодиализа	0,212 $\pm$ 0,014	0,254 $\pm$ 0,016	19,8	<0,05
Гематокрит после сеанса гемодиализа	0,229 $\pm$ 0,016	0,278 $\pm$ 0,018	21,4	<0,05
Гемоглобин, г/л	87,32 $\pm$ 3,32	79,95 $\pm$ 4,62	-8,4	>0,05
Эритроциты, 10^{12} /л	2,74 $\pm$ 0,09	2,58 $\pm$ 0,14	-5,8	>0,05
СОЭ, мм/час	40,1 $\pm$ 4,0	45,9 $\pm$ 3,6	14,5	>0,05
Время кислотного гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	3,82 $\pm$ 15	3,16 $\pm$ 14	-17,3	<0,01
Время кислотного гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	3,49 $\pm$ 0,15	2,83 $\pm$ 0,12	-18,9	<0,01
Осмотическая резистентность до сеанса гемодиализа, %	26,02 $\pm$ 5,14	41,58 $\pm$ 5,63	59,8	<0,05
Осмотическая резистентность после сеанса гемодиализа, %	33,74 $\pm$ 6,24	46,53 $\pm$ 6,02	37,9	>0,05
Время осмотического гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	10,61 $\pm$ 0,59	12,77 $\pm$ 0,58	20,4	<0,05
Время осмотического гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	10,87 $\pm$ 0,68	13,59 $\pm$ 0,42	25,0	<0,01
Время ультразвукового гемолиза до сеанса гемодиализа, мин	2,35 $\pm$ 0,13	2,98 $\pm$ 0,16	26,8	<0,01
Время ультразвукового гемолиза после сеанса гемодиализа, мин	2,04 $\pm$ 0,49	2,89 $\pm$ 0,12	41,7	<0,001
АД систолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	135,1 $\pm$ 4,6	125,8 $\pm$ 6,4	-6,9	>0,05
АД систолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	123,7 $\pm$ 5,5	117,5 $\pm$ 7,5	-4,8	>0,05
АД диастолическое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	85,1 $\pm$ 2,8	77,5 $\pm$ 4,4	-8,9	>0,05
АД диастолическое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	75,1 $\pm$ 3,6	72,7 $\pm$ 4,2	-3,2	>0,05
АД среднее до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	118,4 $\pm$ 3,9	109,7 $\pm$ 5,6	-7,3	>0,05
АД среднее после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	107,5 $\pm$ 6,3	102,8 $\pm$ 6,3	-4,4	>0,05
АД пульсовое до сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	50,0 $\pm$ 2,5	48,3 $\pm$ 3,5	-3,4	>0,05
АД пульсовое после сеанса гемодиализа, мм.рт.ст.	48,5 $\pm$ 2,9	45,5 $\pm$ 3,9	-7,2	>0,05
Натрий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	139,9 $\pm$ 0,7	138,3 $\pm$ 0,6	-1,1	>0,05
Натрий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	138,8 $\pm$ 0,7	140,3 $\pm$ 0,7	1,1	>0,05
Калий плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	5,85 $\pm$ 0,19	5,58 $\pm$ 0,15	-4,6	>0,05
Калий плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	3,90 $\pm$ 0,13	4,0 $\pm$ 0,09	2,6	>0,05
Фосфор плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	2,01 $\pm$ 0,13	2,05 $\pm$ 0,10	2,5	>0,05
Фосфор плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	1,34 $\pm$ 0,07	1,20 $\pm$ 0,06	-10,4	<0,05
Кальций плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	2,32 $\pm$ 0,03	2,36 $\pm$ 0,04	1,7	>0,05
Кальций плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	2,61 $\pm$ 0,06	2,62 $\pm$ 0,03	0,4	>0,05
Фосфорно-кальциевое произведение до сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	4,64 $\pm$ 0,30	4,81 $\pm$ 0,23	3,7	>0,05
Фосфорно-кальциевое произведение после сеанса гемодиализа, ммоль ² /л ²	3,5 $\pm$ 0,21	3,12 $\pm$ 0,16	-10,9	>0,05
Щелочная фосфатаза, активность, мккат/л	3,34 $\pm$ 0,35	5,55 $\pm$ 0,62	66,2	<0,01
Вес до сеанса гемодиализа, кг	63,6 $\pm$ 2,4	62,91 $\pm$ 1,9	-1,1	>0,05
Вес после сеанса гемодиализа, кг	60,8 $\pm$ 2,3	59,9 $\pm$ 1,9	-1,4	>0,05
Потеря веса на диализе, кг	2,83 $\pm$ 0,15	2,98 $\pm$ 0,20	5,3	>0,05
Потеря веса на диализе, %	4,50 $\pm$ 0,24	5,07 $\pm$ 0,33	12,67	>0,05
Общий белок плазмы, г/л	66,71 $\pm$ 1,04	71,84 $\pm$ 1,79	7,7	<0,05
Альбумин плазмы, г/л	36,07 $\pm$ 1,11	40,32 $\pm$ 1,09	11,8	<0,01
Креатинин плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	0,94 $\pm$ 0,04	0,95 $\pm$ 0,03	10,6	>0,05
Креатинин плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	0,41 $\pm$ 0,02	0,45 $\pm$ 0,02	9,8	>0,05
Мочевина плазмы до сеанса гемодиализа, ммоль/л	27,95 $\pm$ 1,97	35,18 $\pm$ 1,51	25,8	<0,05
Мочевина плазмы после сеанса гемодиализа, ммоль/л	10,60 $\pm$ 0,87	11,38 $\pm$ 0,56	7,4	>0,05
Холестерин, ммоль/л	5,80 $\pm$ 0,26	5,12 $\pm$ 0,21	-11,7	<0,05
Мочевая кислота, ммоль/л	0,779 $\pm$ 0,034	0,587 $\pm$ 0,039	-24,6	<0,01
Kt/V	1,22 $\pm$ 0,06	1,41 $\pm$ 0,06	15,6	<0,01

показатель в отношении коррекции нарушений кальций-фосфорного обмена, однако рост активности щелочной фосфатазы, хотя и недостоверный, свидетельствует о возможном усилении резорбции костной ткани.

Наиболее позитивными оказались данные, связанные с нутриционным статусом пациентов. Так, в течение рассматриваемого периода времени в сыворотке крови больных выявлено достоверное повышение концентрации альбумина (с 36,39 $\pm$ 0,80 г/л до 39,20 $\pm$ 0,77 г/л; $t=2,70$; $p<0,05$) и увеличение концентрации мочевины (с 27,14 $\pm$ 1,34 ммоль/л до 30,76 $\pm$ 1,30 ммоль/л; $t=2,2$; $p<0,05$). С другой сторо-

ны, общее содержание белка в сыворотке крови достоверно не изменялось и укладывалось в границы нормы (67-68 г/л), а концентрация креатинина выросла совсем незначительно (с 0,930 $\pm$ 0,029 ммоль/л до 1,010 $\pm$ 0,035 ммоль/л; $t=3,09$; $p<0,01$). Таким образом, процессы катаболизма белка в мышечной ткани изменились лишь в небольшой степени. Фактически неизменным оставался и показатель обмена липидов – концентрация холестерина в плазме крови.

Обследование пациентов примерно через 4 года после начала хронического гемодиализа показало, что адаптационные возможности орга-

низма к процедуре столь велики, что обеспечивают возможность значительного «съема» воды: потери веса за сеанс гемодиализа возрастали с $3,91 \pm 0,24$ % до $4,59 \pm 0,32$ %, однако это увеличение не было достоверным: $t=1,70$; $p>0,05$.

Как показано в таблице 5, в течение периода исследования продолжительностью 5,3 года (в начале исследования количество полученных пациентами сеансов гемодиализа составляло, как было указано выше, в среднем 423 ± 83 , а в конце – 1273 ± 84) наблюдалось возрастание гематокрита, определяемого и до процедуры, и после нее на фоне уменьшения, хотя и недостоверного, количества эритроцитов и концентрации гемоглобина.

При этом за указанный период времени достоверно изменились почти все показатели резистентности эритроцитов: на 17–19% сократилось время их кислотного гемолиза; более чем в полтора раза увеличилась осмотическая резистентность эритроцитов до сеанса гемодиализа (с $26,02 \pm 5,14$ % до $41,58 \pm 5,63$ %; $t=2,30$; $p<0,05$), и почти на 40%, хотя и недостоверно, после сеанса (с $33,74 \pm 6,24$ % до $46,53 \pm 6,02$ %; $t=1,48$; $p>0,05$). Возросли и время осмотического гемолиза, и механическая прочность эритроцитов: время ультразвукового гемолиза эритроцитов выросло как при обследовании до процедуры, так и после нее.

За прошедший период исследования продолжительностью 5,3 лет в указанной группе пациентов не произошло изменений ни в уровне артериального давления, ни в концентрации макроионов плазмы крови, в том числе Ca^{2+} и фосфатов. При этом активность щелочной фосфатазы возросла в 1,68 раза, что подтверждает усиление деструктивных процессов в костной ткани.

Отмечено увеличение концентрации общего белка (с $66,71 \pm 1,04$ г/л до $71,84 \pm 1,79$ г/л; $t=2,69$; $p<0,05$), альбумина (с $36,07 \pm 1,11$ г/л до $40,32 \pm 1,09$ г/л; $t=3,12$; $p<0,01$) и особенно мочевины (с $27,95 \pm 1,97$ ммоль/л до $35,18 \pm 1,51$ ммоль/л; $t=2,78$; $p<0,05$) в плазме крови.

Концентрация холестерина в плазме крови данной группы пациентов, изначально достаточно высокая ($5,80 \pm 0,26$ ммоль/л), по прошествии исследуемого периода снизилась до $5,12 \pm 0,21$ ммоль/л ($t=2,67$; $p<0,05$).

Постепенный переход к более продолжительным сеансам гемодиализа привел к повышению значений Kt/V. Однако достоверного увеличения «снятого на диализе» веса в выделенной группе из 22 человек за период наблюдения 5,3 года зафиксировано не было.

Проведен корреляционный анализ данных для группы больных (59 чел.), у которых определяли

концентрацию паратиреоидного гормона (ПТГ). Коэффициент корреляции ПТГ с длительностью лечения хроническим гемодиализом составил $0,40 \pm 0,13$; $t=3,3$, $p<0,01$. При этом обнаружена отрицательная корреляционная связь между концентрацией ПТГ и осмотической резистентностью эритроцитов ($r=-0,32 \pm 0,13$; $t=2,55$, $p<0,001$) и со временем осмотического гемолиза ($r=-0,26 \pm 0,13$; $t=2,03$, $p<0,05$). Достоверная связь выявлена между концентрацией ПТГ и концентрацией Ca^{2+} в крови после диализа ($r=0,42 \pm 0,12$; $t=3,49$, $p<0,001$) и между концентрацией ПТГ и активностью щелочной фосфатазы ($r=0,38 \pm 0,12$; $t=2,87$, $p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Значительное увеличение продолжительности жизни пациентов хронического гемодиализа – результат усилий лечебного персонала на фоне технологического прогресса. Постоянное совершенствование самих аппаратов «искусственная почка», повышение качества диализирующих мембран, появление мониторинговых комплексов, существенно упрощающих контроль за функционированием всех диализных систем [13], использование специально подготовленной «гемодиализной» воды [14, 15] – все это обусловило значительные позитивные перемены в эффективности лечения гемодиализом. Тем самым появилась возможность конкретизировать основные задачи, стоящие перед врачебным диализным сообществом на рубеже наступившего тысячелетия [16]. Прежде всего безотлагательного решения требуют вопросы, связанные с коррекцией нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, стабилизации артериального давления, проблемы анемии, нормализации показателей минерального обмена и метаболизма белков, комплексного подхода к коррекции белково-энергетической недостаточности и питания в целом.

Постепенное снижение артериального давления в общей группе пациентов (см. табл. 2), скорее всего, свидетельствует о том, что в данной ретроспективе мы в основном сталкиваемся с так называемой «объемзависимой» гипертензией: в качестве основного фактора, к ней приводящего, выступает задержка в организме Na^+ , сопровождающаяся увеличением количества циркулирующей жидкости. Именно в этой ситуации возможна успешная нормализация артериального давления в ходе сеанса гемодиализа за счет ультрафильтрации. Здесь наше мнение совпадает с выводом хорватских исследователей: мы также считаем, что «перегрузка объемом» – основной фактор в развитии гипертензии у гемодиализных пациентов [17].

Коррекция артериального давления сказывается на показателях выживаемости примерно через 10 лет от начала гемодиализной терапии [18, 19]. Теперь уже стала очевидной U-образность зависимости летальности от артериального давления [20–22]. В рамках нашей работы задача изучения скорости нормализации артериального давления, равно как и фиксация абсолютных его величин на преддиализном и диализном этапах лечения не ставилась. Однако данные табл. 4 и 5 свидетельствуют, что абсолютные величины артериального давления как в самом начале исследования, так и через 1,5 и 5,3 года после его начала, не были чрезмерно высоки и продолжали снижаться. Несомненно, что в той составляющей наблюдаемой динамики артериального давления, которая обусловлена сокращением гиперволемии, его снижение вполне соответствует нормализации натриевого баланса.

Неоднократные исследования показали, что при артериальной гипертензии объемзависимого типа пациенты чувствительны прежде всего даже не к изменению содержания самой воды, но именно к солевой нагрузке [23]. При накоплении натрия в организме происходит перераспределение жидкости в пользу внеклеточного сектора, что объясняет симбатное снижение концентрации натрия и артериального давления, представленное в табл. 2. Однако в выделенных группах динамического наблюдения картина несколько иная: в группе из 36 человек за 18 месяцев концентрация Na^+ в плазме крови до сеанса диализа достоверно уменьшалась, достоверно понижалось и диастолическое давление (но не систолическое!), а при более длительном исследовании (64 месяца) в группе из 22 пациентов ни один из обсуждаемых показателей достоверно не изменялся. Таким образом, нормализация артериального давления, непосредственно связанная с уменьшением содержания Na^+ , происходила на ранних этапах гемодиализной терапии, а в дальнейшем все мероприятия были направлены на стабилизацию артериального давления с целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистой недостаточности и, следовательно, риска летального исхода [21, 24, 25].

Корреляции между артериальным давлением, весом больного и содержанием натрия в плазме крови пациентов, представленные в табл. 3, еще раз подтверждают натрий-объемзависимый характер гипертензии у большинства наблюдаемых больных, что соответственно согласуется с данными других исследователей [26].

Отсутствие взаимосвязи между объемом ультрафильтрации (потерей веса на диализе) и артериальным давлением, с одной стороны, и наличие

корреляционных связей, хотя и слабых, между артериальным давлением и весом пациентов, по нашему мнению, может быть результатом быстрого перемещения воды между внутри- и внеклеточными пространствами. Постепенная адаптация к быстрым перемещениям больших объемов жидкости дает возможность увеличивать «съем» и в абсолютных (до 3 кг), и в относительных (до 5,07%) величинах во время сеанса (см. табл. 5). Безусловно, последнее можно расценить как нарушение водного режима. Однако если высокие показатели ультрафильтрации могли быть достигнуты без учащения эпизодов постдиализной гипотонии, это косвенно свидетельствует о стабилизации водно-электролитного статуса пациентов хронического гемодиализа.

Чрезвычайно актуальными представляются вопросы, касающиеся электролитного баланса в той их части, которая связана с обменом Ca^{2+} и фосфатов. Как известно, целевой в настоящее время признана концентрация фосфатов в плазме крови, равная 1,75 ммоль/л [27]. Однако большинство отечественных и зарубежных исследователей признает, что «если у наших больных средний уровень фосфата в плазме крови перед диализом составит 2,0 ммоль/л, это будет вполне удовлетворительным результатом» [28]. Несмотря на некоторое, хотя и незначительное, превышение концентрации фосфата в плазме крови у наших больных по сравнению с указанными значениями (см. табл. 4 и 5), с течением времени ее прирост был невелик. Если же говорить о столь значимом показателе, как фосфорно-кальциевое произведение, то его значение всегда укладывалось в пределы рекомендуемой нормы: от 4 до 5 ммоль²/л² [28]. Тем не менее, наблюдался чрезвычайно интенсивный рост активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови (ее увеличение за 1,5 и 5,3 года, прошедших между исследованиями в выделенных группах долговременного наблюдения, составило 37,4% и 66,2%), причем обнаружена достоверная корреляция активности фермента с продолжительностью гемодиализной терапии ($r=0,366\pm0,067$; $t=5,48$; $p=0,0001$) в общей группе наблюдаемых пациентов. Безусловно, отчасти повышение активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных может расцениваться как результат обострения хронического гепатита. Однако в момент проведения исследования активность трансаминаз в сыворотке крови, как правило, находилась в пределах нормы, и лишь в некоторых случаях наблюдалось незначительное ее повышение. Таким образом, главной причиной роста активности щелочной фосфатазы, по всей видимости, является увеличение содержания костной изоферментной формы, сопровожда-

ющееся усилением резорбции костной ткани. Как известно, интенсивность резорбции напрямую не связана с тем, в какой форме (высокообменной, низкообменной или же смешанной) протекает вторичная остеопатия, а лишь указывает на степень деструкции [29]. По-видимому, интенсивность вторичной остеопатии, возникшей еще в преддиализный период, неуклонно растет без потенциальной стабилизации состояния даже при жестком диетологическом контроле и применении таких вариантов терапии, как, например, низкокальциевый диализ. Однако сам факт постоянства концентрации фосфатов в плазме крови на протяжении 6–8 лет от начала заместительной терапии говорит о высоком качестве ведения пациентов и возможном выборе оптимального времени для паратиреоидэктомии.

Как упоминалось выше, тщательность ведения пациентов хронического гемодиализа позволяет значительно увеличить средние сроки их жизни, и одним из важнейших вопросов этого направления является контроль нутриционного статуса больных. К сожалению, и додиализный, и постдиализный вес отрицательно коррелируют с длительностью лечения в общей группе пациентов. Однако в выделенных группах и на момент начала наблюдения, и через 18 месяцев спустя додиализный вес больных оставался одинаковым, а при более длительном наблюдении (спустя 64 месяца) также хоть и отличался, но незначительно. Оптимизм внушают и биохимические показатели этой части ретроспективного исследования: увеличивалось содержание общего белка в плазме крови, возрастала концентрация мочевины в крови до сеанса гемодиализа, что говорит об улучшении белкового обмена. И все же, наиболее значимыми критериями для оценки метаболизма белков являются концентрация и функциональные свойства альбумина и преальбуминов [30, 31]. В выделенных группах на момент начала наблюдения абсолютная концентрация альбумина была достаточно высокой – не менее 36 г/л. Как отмечали G.M. Chertow и соавт., «пациенты с низким уровнем альбумина» умирают раньше, оставляя популяцию пациентов диализа, «обогащенную» индивидуумами, чьи средние значения уровня альбумина выше, чем в общей рассматриваемой выборке [32]. В этой же работе отмечено, что наибольшее увеличение концентрации альбумина в плазме крови происходит в первые два года заместительной терапии, а затем этот показатель не изменяется либо изменяется незначительно. Учитывая, что наши наблюдения за больными начались в среднем через два с половиной года после старта гемодиализной терапии, резуль-

таты, приведенные в табл. 4 и 5, свидетельствуют о последовательно стабильном контроле за нутриционным статусом пациентов.

В этом же ключе можно трактовать и постепенное увеличение содержания мочевины в плазме крови больных до диализа – как в общей исследуемой группе, так и в выделенных группах долговременного наблюдения. Однако отрицательная корреляция веса больных как до, так и после гемодиализной процедуры, то есть «сухого веса» с длительностью заместительной терапии в целом, даже при условии отсутствия достоверного уменьшения этого показателя в меньших наблюдаемых группах, указывает на нежелательную потерю мышечной массы в процессе длительного лечения гемодиализом.

Таким образом, создается впечатление, что даже при отсутствии ограничений на потребление белка и применении соевых изолятов способность организма пациента диализа к сохранению азотистого равновесия остается невысокой: хотя имеющегося аминокислотного пула при достаточном энергетическом обеспечении и хватает на продуцирование преальбуминов и альбумина, но указанные белки, выполнив лишь часть своих функций, ускоренно деградируют. Гепатоциты, поврежденные вследствие хронического гепатита, способны лишь к ускорению протекания реакций цикла образования мочевины, но не на дифференциацию пептидов малой величины и аминокислот, которые могли бы использоваться в других тканях. Вопросы о причинах ускорения орнитинового цикла и о количественном соотношении между поступающими белками и пептидами, пошедшими исключительно по пути катаболизма, остаются открытыми.

Особого внимания заслуживает обсуждение концентрации холестерина в сыворотке крови пациентов гемодиализа. Уровень холестерина при заместительной почечной терапии, как и многие другие показатели, является U-формирующим параметром. Это означает, что показатель смертности быстро возрастает как при высоких значениях концентрации холестерина, что связано с участием этого стероидного соединения в образовании атеросклеротических бляшек, так и при низком его содержании, когда общего пула липидов недостаточно для одновременного выполнения двух функций: пластической (синтез мембранных липидов) и энергетической. Совершенно очевидно, что уровень холестерина в крови наших пациентов достаточно сильно превышает целевой, и поэтому наблюдающуюся тенденцию к его снижению при длительном лечении гемодиализом можно считать благоприятной (табл. 4 и 5). Такая тенденция полностью согласуется с приводимыми данными [32].

На рубеже наступившего века стало очевидным, что проблемы анемии и «недостаточности питания» (malnutrition), до этого считавшиеся автономными, при рассмотрении процессов стабилизации клеточных систем у пациентов гемодиализа должны решаться комплексно. Так, в работах японских исследователей Soejima и соавт., опубликованных в 1999–2001 гг., показано, что при концентрации альбумина в плазме крови 38 г/л и выше плазма крови оказывает протективное действие на эритроцитарную мембрану [33, 34]. С другой стороны, именно достаточное содержание альбумина в плазме крови пациентов облегчает адекватный контроль и компенсацию оксидативного стресса, что, в свою очередь, приводит к улучшению антиоксидантных свойств, присущих эритроцитарной мембране [35]. Таким образом, благодаря именно качественному контролю метаболизма белков мы наблюдали положительную корреляцию между продолжительностью гемодиализной терапии и механической прочностью мембран эритроцитов (временем ультразвукового гемолиза) после сеанса и отрицательную корреляцию между продолжительностью гемодиализной терапии и временем кислотного гемолиза (табл. 2), уменьшение времени кислотного и увеличение времени ультразвукового гемолиза для выделенной группы продолжительного наблюдения (табл. 5).

Что же касается воздействия на эритроциты рекомбинантного эритропоэтина, препараты которого получали наши больные, его нельзя оценить однозначно. Гормон отчетливо воздействует на эритроид в целом с выраженным акцентом на пролиферацию юных клеток, обладающих высокой деформируемостью [36, 37]. Однако оценка влияния рекомбинантного эритропоэтина – мембрано-активного вещества непосредственно на зрелый эритроцит как позитивная вызывает сомнение [37]. Более того, возможное уменьшение проницаемости плазматической мембраны для Ca^{2+} под действием этого пептида может привести к дестабилизации цитоскелета эритроцита [38]. Таким образом, эритропоэтин не обладает непосредственным стабилизирующим действием ни на билипидный слой клеточной мембраны, ни на ее белковые компоненты и, следовательно, не увеличивает срок жизни эритроцитов. С другой стороны, хотя анемия напрямую и не связана с недостаточным синтезом порфиринов, все же активность аминолевулинатдегидратазы эритроцитов значительно снижается при воздействии на них компонентов уремической плазмы, что ведет к уменьшению скорости синтеза порфириновых и, следовательно, гемовых структур [39].

В этих условиях угнетение синтеза гема на фоне ускорения продукции пула ретикулоцитов в течение длительного времени постепенно могло привести к нарастанию гематокрита при почти неизменной концентрации гемоглобина (табл. 4 и 5). При этом коэффициент корреляции постдиализного гематокрита с продолжительностью гемодиализной терапии составил $0,261 \pm 0,069$. Вопрос о возможном положительном каталитическом эффекте препаратов железа в отношении биосинтеза гема, протекающего в условиях уремической интоксикации (даже умеренной) неясен, поскольку существует альтернативный путь, где синтезируется не сам гем, а его производные [40], и происходит «нецелевое» использование энергии АТФ [41].

Особый интерес, с нашей точки зрения, представляет ретроспективный анализ данных в отношении связи значений концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) с некоторыми иными определяемыми параметрами. Наличие отрицательной корреляционной связи между концентрацией ПТГ и осмотической резистентностью эритроцитов свидетельствует об уремической токсической активности этого гормона, что согласуется с литературными данными [39]. При этом не подлежит сомнению, что уменьшение осмотической резистентности при повышении уровня ПТГ связано с изменением как внеклеточной, так и внутриклеточной концентрации Ca^{2+} . Предполагают, что с увеличением концентрации Ca^{2+} в плазме крови возрастает поток этого иона, направленный во внутриклеточное пространство, вследствие чего происходит угнетение синтеза АТФ. Одновременно происходит нарушение функционирования кальцийзависимых транспортных систем и резкое сокращение переноса Ca^{2+} во внеклеточную среду [39]. Если это предположение верно, то лечение препаратами эритропоэтина может опосредованно спровоцировать синергический эффект нарушения мембранного транспорта Ca^{2+} , и, как следствие, наступит новое обострение вторичного гиперпаратиреоза [36].

Достоверная положительная корреляция между концентрацией ПТГ и длительностью диализного лечения и наличие достоверной связи средней силы между уровнем ПТГ и активностью щелочной фосфатазы в обследованной группе пациентов хронического гемодиализа – лишь иллюстрация значимости этих параметров при прогнозировании ренальной остеопатии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты, приведенные выше, хотелось бы следующим образом сформулировать главный вывод нашей работы: если больной, полу-

чающий лечение регулярным гемодиализом, успешно прошел этап адаптации к этому виду заместительной терапии, то в последующие 2–3 года состояние пациента постепенно улучшается, а затем, на протяжении еще 7–9 лет, остается вполне стабильным. При высоком качестве гемодиализной терапии довольно успешно корректируются нарушения белкового и липидного обмена, по крайней мере не ухудшаются и показатели сердечно-сосудистой системы – коридор величин артериального давления вполне приемлем; поддерживается нутриционный статус; на должном уровне осуществляется коррекция анемии. Что же касается клеточного метаболизма, то здесь наблюдается не только его стабилизация, но и фиксируются отчетливые положительные сдвиги, и в первую очередь в отношении состояния мембранных систем. На этом фоне наиболее проблематичным остается лишь неудовлетворительное состояние минерального обмена, имеющее следствием достаточно быстрое прогрессирование ренальных остеопатий.

В целом, гемодиализ дарит больному в среднем десять лет во многих отношениях полноценной, но все же «искусственной» жизни. Десять лет – значительный отрезок времени, за это время вырастают дети. Вполне допустимо, что в будущем, в связи с успехами геной инженерии, хронический гемодиализ в таком виде, как мы его знаем сейчас, отойдет в прошлое как «тупиковая ветвь» экстракорпоральных методов лечения: его необходимая продолжительность сократится до 3–4 лет. Но пока этого еще не произошло, абсолютно обязательным является достижение оптимальных показателей качественной жизни пациентов при длительном многолетнем гемодиализе.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Lee H, Manns B, Taub K et al. Cost analysis of ongoing care of patients with end-stage renal disease: the impact of dialysis modality and dialysis access. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (6): 1289-1294
2. Kroeker A, Clark WF, Heidenheim AP et al. An operation cost comparison between conventional and home quotidian hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 1]: 49-55
3. Manns B, Johnson JA, Taub K et al. Quality of life in patients treated with hemodialysis: what are the important determinants? *Clin Nephrol* 2003; 60 (5): 341-351
4. Васильева ИА. Качество жизни больных с хронической почечной недостаточностью. *Нефрология* 2003; 7 (1): 26-40
5. Knight EL, Ofsthun N, Teng M et al. The association between mental health, physical function and hemodialysis mortality. *Kidney Int* 2003; 63 (5): 1843-1851
6. Lindsay RM, Leitch R, Heidenheim AP, Kortas C. The London Daily/ Nocturnal Hemodialysis Study – study design, morbidity and mortality results. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl. 1]: 5-12
7. O'Connor AS, Leon JB, Sehgal AR. The relative predictive ability of four different measures of hemodialysis dose. *Am J Kidney Dis* 2002; 40 (3): 611-622
8. Спиридонов ВН. Расчет выживаемости в отделении гемодиализа. *Нефрология* 2001; 5 (3): 55-58
9. Двойрин ВВ, Клименков АА. *Методика контрольных клинических испытаний*. Медицина, М., 1985; 144 с
10. Спиридонов ВН, Борисов ЮА, Левыкина ЕН, Суглобова ЕД. Кислотная, осмотическая и ультразвуковая резистентность эритроцитов больных, получающих лечение регулярным гемодиализом. *Нефрология* 2004; 8 (3): 22-31
11. Новик АА, Карпищенко АИ, Миролюбова ЮВ и др. Лабораторные методы исследования в гематологии. В: Карпищенко АИ, ред. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. Интермедика, СПб, 1998; 1: 267-323.
12. Антонов ВГ, Бутенко АБ, Гавриленко ИС и др. Методы клинической биохимии. В: Карпищенко АИ, ред. *Медицинские лабораторные технологии. Справочник*. Интермедика, СПб, 1999; 2: 13-167.
13. Стецюк ЕА. *Основы гемодиализа*. ГОЭТАР-МЕД, М., 2001; 320 с.
14. Pontoriero G, Pozzoni P, Andrulli S, Locatelli F. The quality of dialysis water. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 7]: 21-25
15. Brunet Ph, Berland Y. Water quality and complications of haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 578-580
16. La Greca G, Klinkmann H, Valderrabano F, Zucchelli P. From pathophysiology to clinical hemodialysis at the beginning of the next millenium. Introduction. *Kidney Int* 2000; 58 [Suppl 76]: S1-S3
17. Kovacic V, Roguljic L, Bacic B, Bosnjak T. Ultrafiltration volume is associated with changes in blood pressure in chemically hemodialyzed patients. *Ren Fail* 2003; 25 (6): 945-51
18. Sytkowski PA, Kannel WB, D'Agostino RB. Changes in risk factors and the decline in mortality from cardiovascular disease. The Framingham Heart Study. *New Eng J Med* 1990; 322: 1635-1641
19. Charra B, Laurent G, Calemard E et al. Survival in dialysis and blood pressure control. *Contrib Nephrol* 1994; 106: 179-185
20. Port FK, Hulbert-Shearon TE, Wolfe RA et al. Predialysis blood pressure and mortality risk in a national sample of maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1999; 33: 507-517
21. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ. Blood pressure and long-term mortality in United States haemodialysis patients. USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int* 2002; 62: 1784-1790
22. Klassen PS, Lowrie EG, Reddan DN et al. Association between pulse pressure and mortality in patients undergoing maintenance hemodialysis. *J Am Med Assoc* 2002; 287: 1548-1555
23. Fisch BJ, Spiegel D. Assessment of excess fluid distribution in chronic haemodialysis patients using bioimpedance spectroscopy. *Kidney Int* 1996; 49: 1105-1109
24. Zager PG, Nolic J et al. «U» curve association of blood pressure and mortality in haemodialysis patients. *Kidney Int* 1998; 54: 561-569
25. Tisler A, Akocsi K, Borbas B et al. The effect of frequent or occasional dialysis-associated hypotension on survival of patients on maintenance haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 12]: 2601-2605
26. Даугирдас ДТ, Блейк ПДж, Инг ТС, ред. *Руководство по диализу*. Триада, Тверь, 2001; 742 с
27. Cizman B. Hyperphosphataemia and treatment with sevelamer in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 [Suppl 1]: 47-49
28. Стецюк ЕА, Калашников СВ, Третьяков Б.В. Кинетика фосфата у гемодиализных больных. *Нефрология* 2003; 7 (3): 14-18
29. Рябов СИ, Ракитянская ИА, Кормильченко ВВ и др. Гистоморфометрические и костные биохимические показатели у больных с различными формами почечной остеопатии, получающих лечение гемодиализом. *Нефрология* 2001; 5 (3): 25-31
30. Cano NJ, Roth H, Aparicio M et al. Malnutrition in hemodialysis diabetic patients: evaluation and prognostic

influence. *Kidney Int* 2002; 62 (2): 593-601

31. Spanner E, Suri R, Heidenheim AP, Lindsay RM. The impact of quotidian hemodialysis on nutrition. *Am J Kidney Dis* 2003; 42 [Suppl 1]: 30-35

32. Chertow GM, Johansen KL, Lew N et al. Vintage, nutritional status and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000; 57: 1176-1181

33. Soejima A, Matsuzawa N, Miyake N et al. Hypoalbuminemia accelerates erythrocyte membrane lipid peroxidation in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999; 51 (2): 92-97

34. Matsuzawa N. Studies on the relationship between serum albumin concentration and lipid peroxidation in the erythrocyte membrane of maintenance hemodialysis patients. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 2001; 43 (2): 55-62 (abstract, MEDLINE)

35. Usberti M, Gerardi G, Micheli A et al. Effects of a vitamin E-bonded membrane and of glutathione on anemia and erythropoietin requirements in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2002; 15 (5): 558-564

36. Сарычева ТГ, Козинец ГИ. Эритроин и почечная пато-

логия. *Клин лаб диагн* 2001; 6: 20-24

37. Siems W, Grune T, Hampl G et al. Changed purine nucleotide concentrations and enzyme activities in erythrocytes of hemodialysis patients undergoing erythropoietin therapy. *Eur J Chem Clin Biochem* 1992; 30 (8): 455-460

38. Linde T, Ronquis G, Sandhagen B et al. Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin results in decreased red cell uptake of ⁴⁵Ca. *Nephron* 1994; 68 (4): 419-426

39. Fontanellas A, Coronel F, Santos JL et al. Heme biosynthesis in uremic patients on CAPD or hemodialysis. *Kidney Int* 1994; 45 (1): 220-223

40. Turi S, Nemeth J, Varga J et al. The effect of erythropoietin on the cellular defence mechanism of red blood cells in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 1992; 6 (6): 536-541

41. Wu SG, Jeng FR, Wei SY et al. Red blood cell osmotic fragility in chronically hemodialyzed patients. *Nephron* 1998; 78: 28-32

Поступила в редакцию 07.03.2005 г.