

НЕФРОЛОГИЯ



NEPHROLOGY

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АНАЛЬГЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ
Analgesic nephropathy

НОЧНОЙ ЭНУРЕЗ
Nocturnal enuresis

ИММУННЫЕ МЕХАНИЗМЫ
ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА
*The immune mechanisms
of glomerulonephritis progression*

ГЕМОРРАГИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА
С ПОЧЕЧНЫМ СИНДРОМОМ
Hemorrhagic fever with the renal syndrome

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ
ПРИ НЕФРОПАТИЯХ
Lipid peroxidation in nephropathies

ПРОБЛЕМЫ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ
Problems of diabetic nephropathy

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ
Observations from practice

ДРУГИЕ МАТЕРИАЛЫ. ИНФОРМАЦИЯ
Other materials. Information

1

1999 ТОМ 3
VOL. 3

НЕФРОЛОГИЯ NEPHROLOGY



«ЭСКУЛАП»
САНКТ-ПЕТЕРБУРГ • 1999

SAINT PETERSBURG PAVLOV STATE
MEDICAL UNIVERSITY

NORTH-WEST NEPHROLOGY
AND DIALYSIS ASSOCIATION

«MEDELEN» Ltd.

NEPHROLOGY

SCIENTIFIC PRACTICAL JOURNAL

ESTABLISHED IN NOVEMBER 1996

Editor-in-Chief

S.I.RYABOV

Vice Editors

I.G.Kayukov, A.V.Smirnov

Editorial Board

Ya.Yu.Bagrov, V.M.Ermolenko, A.M.Essaian,
N.A.Mukhin, I.A.Rakityanskaya, I.E.Tareeva

Executive Secretary

E.D.Suglobova

Editorial advisory board

A.Gadaev (Tashkent, Uzbekistan), B.G.Lukichev (St.Petersburg, Russia), A.M.Macleod (Aberdeen, United Kingdom), Yu.V.Natochin (St.Petersburg, Russia), A.V.Papayan (St.Petersburg, Russia), V.Ya.Plotkin (Lugansk, Ukraine), V.I.Polushin (Pskov, Russia), B.Rutkowski (Gdansk, Poland), K.M.Sergeeva (St.Petersburg, Russia), N.A.Tomilina (Moscow, Russia)

Volume 3 • № 1 • 1999

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. акад. И.П.ПАВЛОВА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ
НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

АОЗТ «МЕДЕЛЕН»

НЕФРОЛОГИЯ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ОСНОВАН В НОЯБРЕ 1996 года

Главный редактор

С.И.РЯБОВ

Заместители главного редактора

И.Г.Каюков, А.В.Смирнов

Редакционная коллегия

Я.Ю.Багров, В.М.Ермоленко, А.М.Есаян,
Н.А.Мухин, И.А.Ракитянская, И.Е.Тареева

Ответственный секретарь

Е.Д.Суглобова

Редакционный совет

А.Гадаев (Ташкент, Узбекистан), Б.Г.Лукичев (Санкт-Петербург, Россия), А.М.Маклеод (Абердин, Великобритания), Ю.В.Наточин (Санкт-Петербург, Россия), А.В.Папаян (Санкт-Петербург, Россия), В.Я.Плоткин (Луганск, Украина), В.И.Полушин (Псков, Россия), Б.Рутковский (Гданьск, Польша), К.М.Сергеева (Санкт-Петербург, Россия), Н.А.Томилина (Москва, Россия)

Том 3 • № 1 • 1999

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА

СЕВЕРО-ЗАПАДНАЯ АССОЦИАЦИЯ НЕФРОЛОГОВ И ВРАЧЕЙ ДИАЛИЗА, созданная в 1996 г., является межрегиональным общественным объединением, преследующим цель всемерно содействовать развитию нефрологии как отрасли науки и практической медицины.

АССОЦИАЦИЯ объединяет специалистов в области нефрологии и диализа.

АССОЦИАЦИЯ решает задачи поддержки научных исследований в нефрологии, совершенствования организации нефрологической помощи, содействия обмену профессиональной информацией.

АССОЦИАЦИЯ обеспечивает защиту законных профессиональных и авторских прав ее членов.

Все члены АССОЦИАЦИИ, своевременно уплачивающие членские взносы:

- регулярно получают журнал "НЕФРОЛОГИЯ" без дополнительных расходов на подписку;
- освобождаются от расходов по публикации тезисов одного доклада или конспекта лекций в сборниках трудов конференций и других научных мероприятий, организуемых АССОЦИАЦИЕЙ;
- имеют возможность получать консультации у ведущих специалистов филиала ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА НЕФРОЛОГИИ И ДИАЛИЗА (на базе НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова) по интересующим их научным и практическим вопросам нефрологии и диализа.

Желающих вступить в АССОЦИАЦИЮ просим выслать заявление на имя председателя Правления, засл. деят. науки РФ проф. С.И.Рябова.

Членский взнос за 1999 г. установлен в размере 120 руб., который необходимо выслать почтовым переводом на адрес АССОЦИАЦИИ Асановой Ирине Ивановне или перечислить на расчетный счет:

№ 407038106000200 00011, корр. счет № 30101810000000894, БИК 044033894, ф-л Санкт-Петербургского АКБ "МДМ-банк", Санкт-Петербург, ИНН 7813094079 с формулировкой перечисления: "Членский взнос (ФИО) за 1999 год".

Адрес ассоциации: 197022, филиал №1, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17

Зав. редакцией Т.А.Антонова
Художественное оформление А.И.Приймака
Корректор Л.Н.Агапова
Переводчик Л.К.Волинская

Журнал зарегистрирован Комитетом Российской Федерации по печати.
Свидетельство № 016290 от 30.06.97.
Сдан в набор 18.02.99. Подписан в печать 19.04.99.
Формат бумаги 60×90¹/₈. Бумага офсетная. Печать офсетная. Печ. л. 7.

197110, Санкт-Петербург, ул. Большая Зеленина, 43а. Редакция журнала «Нефрология»,
тел. (812) 235-30-09; тел./факс (812) 235-09-86.

Отпечатано с готовых диапозитивов в издательстве «Левша».

СТРАНИЦА ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА	7	EDITOR'S PAGE
ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ		LEADING ARTICLE
РЯБОВ С.И. Современные подходы к лечению гемодиализом больных с хронической почечной недостаточностью	8	RYABOV S.I. The present-day approaches to hemodialysis treatment of patients with chronic renal failure
ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ		REVIEWS AND LECTURES
ШОСТКА Г.Д., ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю., КОМАНДЕНКО М.С. Показания к началу гемодиализной терапии при хро- нической почечной недостаточности	14	SHOSTKA G.D., ZEMCHENKOV A.YU., KOMANDENKO M.S. Indications for the initiation of hemodialysis treatment in chronic renal failure
ЛУКИЧЕВ Б.Г., ФЕДОТОВА И.В. Острая почечная недостаточность: современное состояние проблемы	20	LUKICHEV B.G., FEDOTOVA I.V. Acute renal failure: current state of the problem
АРХИПОВ В.В., ПАПАЯН А.В., ДИКОВА Н.С., КУАНШКАЛИЕВ Р.К. Хроническая почечная недостаточность у детей Санкт-Петербурга: эпидемиология, этиология, за- местительная терапия, летальность (1985—1998 гг.)	39	ARKHIPOV V.V., PAPAYAN A.V., DIKOVA N.S., KUANSHKALIEV R.K. Chronic renal failure in children of St.Petersburg: epdemiology, etiology, hemodialysis and mortality (1985—1998)
ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ Клинические исследования		ORIGINAL ARTICLES Clinical investigations
РЯБОВ С.И., РАКИТЯНСКАЯ И.А., АЛИ ЯХЬЯ АБДУЛЛА АЛЬ-ШАУШ, КАЮКОВ И.Г., ЕРМАКОВ Ю.А. Дозазависимый эффект приема рекомбинантного человеческого эритропоэтина у больных с хрониче- ской почечной недостаточностью на различных сро- ках гемодиализной терапии	44	RYABOV S.I., RAKITYANSKAYA I.A., ALI YAKHYA ABDULLA AL-SHAUSH, KAYUKOV I.G., ERMAKOV YU.A. The dose-dependent effect of recombinant human ery- thropoietin in patients with chronic renal failure at dif- ferent terms of hemodialysis treatment
ГОЛТЯПИНА И.А., СЕКАЧЕВ Ю.А., БОГДАНОВА Л.И., ЗОТОВ А.Ю. Выбор поддерживающей антикоагулянтной терапии у больных с хронической почечной недостаточно- стью при проведении программного гемодиализа	48	GOLTYAPINA I.A., SEKACHEV YU.A., BOGDANOVA L.I., ZOTOV A.YU. Choice of the maintenance anticoagulant therapy in patients with chronic renal failure on permanent dialysis
РАЙХЕЛЬСОН К.Л., ЗЕМЧЕНКОВ А.Ю., ЭДЕЛЬШТЕЙН В.А., ГАВРИК С.Л., ДМИТРИЕВА Г.Ю. Распространенность белково-энергетической недос- таточности у больных с терминальной стадией хрони- ческой почечной недостаточности, корректируемой постоянным амбулаторным перитонеальным диализом	51	RAJKHELSON K.L., ZEMCHENKOV A.YU., EDELSTEIN V.A., GAVRIK S.L., DMITRIEVA G.YU. The incidence of protein-energy malnutrition in patients with the end-stage of chronic renal failure corrected by continuous ambulatory peritoneal dialysis
ВОЛКОВ М.М. Влияние артериальной гипертензии в додиализный период на результаты гемодиализа	58	VOLKOV M.M. The influence of arterial hypertension before dialysis on the results of hemodialysis treatment
ВАСИЛЬЕВ А.Н., РУМЯНЦЕВ А.Ш. Анализ предикторов риска смерти у больных на гемодиализе при лечении рекомбинантным чело- веческим эритропоэтином	65	VASILIEV A.N., RUMYANTSEV A.SH. Analysis of death risk predictors in patients on hemodialysis during treatment with recombinant human erythropoietin
СМИРНОВ А.В. Некоторые методы коррекции дислиппротеидемий у больных на гемодиализе	70	SMIRNOV A.V. Some methods of correction of dyslipoproteidemia in patients on hemodialysis
РУМЯНЦЕВ А.Ш., ЕСАЯН А.М., БУРОВА Т.М., КОЗЛОВ В.В. Катаболизм белков у больных с хронической почеч- ной недостаточностью, получающих лечение храни- ческим гемодиализом	75	RUMYANTSEV A.SH., ESSAIAN A.M., BUROVA T.M., KOZLOV V.V. Protein catabolism in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis treatment

КОНОШКОВА Р.Л., МИХЕЕВА К.В.
Выявление нарушений ритма и ишемических изменений миокарда с помощью суточного кардиомониторирования у больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом

ГРИГОРЬЕВА Н.Д., КУЧЕР А.Г.,
СПИРИДОНОВ В.Н., ВАСИЛЬЕВ А.Н.
Динамика концентрации общего белка и альбумина сыворотки крови у больных, находящихся на хроническом гемодиализе при длительном приеме соевого изолята «Supro 760»

ПЕТРОВА Н.Н., ВАСИЛЬЕВА И.А., ГАВРИК С.Л.
Качество жизни больных при лечении перманентным гемодиализом и перитонеальным диализом

Экспериментальные исследования

РАКИТЫНСКАЯ И.А., АЛИ ЯХЬЯ АБДУЛЛА АЛЬ-ШАУШ
Роль рекомбинантного человеческого эритропоэтина в стимуляции синтеза ДНК лимфоцитов в культуре in vitro

АЛТУНЯН В.Л., АМЕЛЕХИНА О.Е., АФАНАСЬЕВ В.В.,
БАБАХАНЫАН Р.В., ЯГМУРОВ О.Д.
Клинико-морфологические изменения почек при укусах ядовитыми змеями

НАБЛЮДЕНИЯ ИЗ ПРАКТИКИ

КУЧЕР А.Г., ХАДИКОВА Н.Г.
Дальнейший опыт использования гемодиализа с частотой один раз в неделю в сочетании с малобелковой диетой у больных с хронической почечной недостаточностью: роль артериальной гипертензии в данном виде лечения

ЕНЬКИНА Т.Н., ЛУКИЧЕВ Б.Г., ЕНЬКИН А.А.,
ГРИНЕВ К.М., ГЕРАСИМОВА О.А.
Коррекция кровотока по артериовенозной фистуле как метод лечения сердечной недостаточности у больных с хронической почечной недостаточностью на гемодиализе

Программа непрерывного последипломного образования по нефрологии

МАССРИ Ш.
Клинические и рентгенографические проявления почечной остеодистрофии

ЧАРРА Б., КАЛЕМАР Э., ЛОРАН Г.
Значимость длительности процедуры и контроля артериального давления для достижения большой продолжительности жизни пациентов на диализе

80 KONOSHKOVA R.L., MIKHEEVA K.V.
Detection of the disturbed rhythm and ischemic alterations in the myocardium with the help of diurnal cardiomonitroing in patients with chronic renal failure treated by chronic hemodialysis

83 GRIGORIEVA N.D., KUCHER A.G.,
SPIRIDONOV V.N., VASILIEV A.N.
Changes of concentration of total serum protein and albumin in patients under chronic hemodialysis treatment at long taking soybean isolate «Supro-760»

88 PETROVA N.N., VASILIEVA I.A., GAVRIK S.L.
Quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients

Experimental investigations

93 RAKITYANSKAYA I.A., ALI YAKHYA ABLULLA AL-SHAWSH
The role of recombinant human erythropoietin in stimulation of lymphocyte DNA synthesis in culture in vitro

96 ALTUNYAN V.L., AMELEKHINA O.E., AFANASIEV V.V.,
BABAKHANYAN R.V., YAGMOUROV O.D.
Clinical and morphological changes in the kidneys caused by snake bites

PRACTICAL NOTES

100 KUCHER A.G., KHADIKOVA N.G.
Further experience with using once-weekly hemodialysis in combination with low-protein diet in patients with chronic renal failure: the role of arterial hypertension in this kind of treatment

102 ENKINA T.N., LUKICHEV B.G., ENKIN A.A.,
GRINEV K.M., GERASIMOVA O.A.
Correction of blood flow along the arteriovenous fistula as a method of treatment of heart failure in patients with chronic renal failure on hemodialysis

Program of permanent postgraduate education in nephrology

105 MASSRY S.
Clinical and rentgenological symptoms of the nephrogenic osteodystrophy

111 The significance of a continuous procedure and control of arterial pressure for longer life of patients on dialysis

Дорогие коллеги!

Журнал «Нефрология» вступает в третий год своего существования. Несмотря на известные всем трудности, мы выдержали намеченную периодичность выхода издания, с 1998 г. журнал стал общероссийским и с этого же года начал распространяться по подписке. Несомненно, он представляет интерес для нефрологов, поскольку даже в условиях кризиса число подписчиков не уменьшилось, а количество авторов неуклонно растет. Расширяется и география наших публикаций. Помимо петербуржцев и москвичей, свои работы активно представляют специалисты из Барнаула, Уфы, Ставрополя, Луганска, Минска, Ташкента, Алма-Аты и других городов России и СНГ. Немалый интерес вызывают публикации статей, обзоров и лекций ведущих зарубежных ученых, которые мы старались помещать практически в каждом номере журнала. При подготовке к печати соответствующих материалов мы всегда стремились ставить на первое место интересы практических врачей, публикуя много обзоров и лекций, посвященных актуальным проблемам современной нефрологии. В последнее время регулярной стала и рубрика «Наблюдения из практики». Большое внимание уделялось и общетеоретическому уровню журнала. Наше издание — одно из немногих в медицинской периодике России, которое публикует результаты как клинических, так и экспериментальных исследований в своей области.

Настоящий номер журнала впервые почти полностью посвящен вопросам диализной терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Тематические подборки публикаций мы планируем выпускать и далее. Поэтому третий номер журнала предполагается посвятить II съезду нефрологов России. В нем планируется поместить обзорные, лекционные и оригинальные материалы по тематике съезда.

1. Иммунные и неиммунные механизмы прогрессирования заболеваний почек, проблема быстро прогрессирующих нефритов.

2. Иммуносупрессивные методы лечения гломерулонефритов и поражения почек при системных заболеваниях.

3. Современные неиммунные нефропротективные воздействия — диета, антигипертензивные, антигиперлипидемические препараты, низкомолекулярные гепарины.

4. Генетические аспекты болезней почек, возрастная нефрология.

5. Эконефрология.

6. Инфекция и почки (роль вирусов, инфекция мочевых путей, геморрагическая лихорадка с почечным синдромом).

7. Хроническая и терминальная почечная недостаточность и состояние помощи больным в России (почечная анемия и ее лечение, поражение костной системы, лечение диетой и кетостерилем, гемодиализ, перитонеальный диализ, гемофильтрация, трансплантация почки, роль медицинской сестры отделения гемодиализа).

Редколлегия как всегда доброжелательно рассмотрит все работы, направленные для публикации в журнале «Нефрология».

© С.И.Рябов. 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38

С.И. Рябов

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ГЕМОДИАЛИЗОМ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

S.I. Ryabov

THE PRESENT-DAY APPROACHES TO HEMODIALYSIS TREATMENT OF PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, осложнения, профилактика.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, complications, prophylaxis.

В терапии больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН) необходимо выделить 3 этапа: первый — додиализный, когда задолго до начала активных методов лечения проводится соответствующая подготовка, облегчающая больному «вхождение» в диализ. В этом периоде необходимо проведение консервативного лечения и диетотерапии. Медикаментозное лечение заключается в назначении ингибиторов ангиотензин I, превращающего фермента (АПФ-ингибиторы), которые, уменьшая внутри клубочковое давление, замедляют прогрессирование почечной недостаточности [2]. Последнее, в частности, подтверждено и у нас в институте в работе А.М.Есаяна (рис. 1). Одновременно снижается и системное артериальное давление, что также благоприятно для больного.

Малобелковая диета в терапии пациентов с ХПН применяется с 60-х годов. В последнее время вновь отмечается интерес к этим методам лечения, так как показано, что назначение малобелковой диеты оказывает положительное

действие на клинические проявления уремии, уменьшая симптомы интоксикации [1, 3, 10]. Кроме того, малобелковая диета оказывает гемодинамические и негемодинамические эффекты на больную почку.

Гемодинамические

- противодействие чрезмерной дилатации афферентной артериолы
- дилатация эфферентной артериолы

Негемодинамические

- уменьшение протеинурии
- снижение гемосидероза канальцев
- подавление перекисного окисления липидов
- снижение продукции паратиреоидного гормона
- уменьшение перегрузки почечных канальцев кальцием и фосфором
- уменьшение ацидоза и снижение продукции аммония
- нормализация баланса между синтезом и деградацией белка

Рацион с умеренным ограничением белка (до 40—50 г/сут и соли до 4—5 г/сут), но достаточно калорийный (2500 ккал/сут) рекомендуется уже в самом начале почечной недостаточности, т. е. при снижении уровня клубочковой фильтрации наполовину. При развитии азотемии диету ужесточают, сокращая потребление белка до 25 г/сут, сохраняя калорийность за счет жира и углеводов. Аминокислотный дефицит при этом может восполняться за счет потребления хотя бы одного яйца. Однако последние годы фирмой Fresenius (Германия) предложен препарат — кетостерил, содержащий весь набор незаменимых аминокислот. Основным препятствием к его широкому применению служит высокая стоимость — до 5000 долларов США в год. Поэтому у нас в клинике широко используется белковый соевый изолят — SUPRO 760,

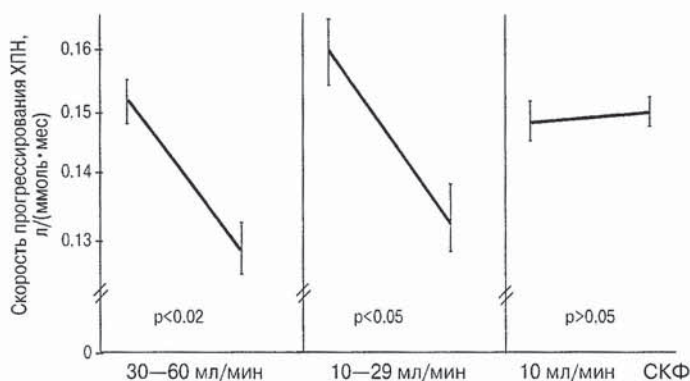


Рис. 1. Скорость прогрессирования ХПН при применении эналаприла у больных с разным клиренсом эндогенного креатинина.

также включающий все незаменимые аминокислоты. Учитывая, что данный препарат содержит 90 г белка в 100 г порошка, на этом этапе его используют из расчета 50% SUPRO от потребляемого белка.

В течение последних 10 лет у нас в клинике на додиализном этапе также широко использовался сорбент СКН, который имеет поры, хорошо сорбирующие креатинин (молекулярная масса 113 дальтон) и молекулы со средней молекулярной массой. Это позволяет снять симптомы интоксикации и продлить додиализный период. Используя метод энтеросорбции, Б.Г.Лукичев и Т.С.Азизова [4] показали отчетливый эффект, проявляющийся в уменьшении симптомов интоксикации и увеличении актуальной выживаемости больных (рис. 2). Хотелось бы отметить, что волокнистые сорбенты имеют другую структуру, поэтому не могут быть рекомендованы больным с ХПН.

При уровне креатинина около 1,0 ммоль/л, клиренсе эндогенного креатинина около 10 мл/мин больному накладывают фистулу и начинают подготовку к гемодиализу. При хронической почечной недостаточности диализ должен начинаться планомерно, после периода медикаментозной (ингибиторы АПФ, сорбенты) и диетотерапии. Показано, что такая тактика в подготовительном периоде облегчает больному «вхождение» в диализ. Желательно уже в это же время провести и вакцинацию против гепатита В. Если есть возможность, необходимо также начать работу с психологом, что, по опыту нашего отделения, позволяет пациенту легче пережить трудности первого периода адаптации к новому методу лечения.

Ввод больного в диализ должен осуществляться постепенно. С этой целью процедуру начинают с длительности в 1—2 ч. В противном случае из-за быстрого удаления осмотически активных веществ из крови происходит перемещение жидкости через гематоэнцефалический барьер, что приводит к отеку мозга с возможным летальным исходом (дисэквilibrium синдром). Только при постепенном удлинении времени гемодиализа происходит медленное выравнивание концентрации осмотически активных веществ с обеих сторон барьера, что позволяет увеличить время диализа до нужных параметров. Обычно «вхождение» в диализ занимает 1,5—2 мес, в течение которых больной находится в стационаре. После этого он выписывается домой и приходит на процедуру 3 раза в неделю.

Варианты диализа — стационарный (в начале терапии и при развитии каких-либо осложнений), амбулаторный (на его долю приходится до 90% всех процедур) и домашний, когда в стационаре накладывают фистулу, проводят

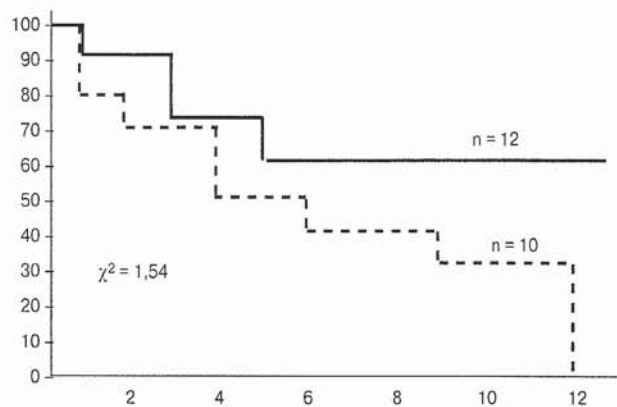


Рис. 2. Актуальная выживаемость (%) больных с ХПН, леченных энтеросорбентами типа СКН (сплошная линия), по сравнению с контрольной группой (пунктир).

По оси абсцисс — месяцы.

вводный период, а затем диализ проводят дома, обычно в ночное время, во время сна больного. Этот диализ имеет ряд преимуществ — прежде всего он легче психологически переносится пациентами, исключается риск контакта с носителями вируса гепатита, наконец, больной ведет более активный образ жизни. К недостаткам этого вида лечения относится его крайне высокая стоимость, связанная прежде всего с необходимостью иметь дома аппарат искусственной почки большой степени надежности. Кроме того, нужны хорошие домашние условия. Все это в конечном счете явилось причиной того, что у нас в стране этот вид диализа не получил распространения.

В настоящее время используются два вида диализа — ацетатный и бикарбонатный. Последний — предпочтителен, что связано с лучшей переносимостью его больными и меньшим количеством осложнений (рис. 3). Для объяснения частоты осложнений при ацетатном диализе у нас в клинике С.Тяги [9] провел исследование уровня ацетата в крови и установил, что у лиц с хорошей переносимостью ацетатного диализа концентрация ацетата повышается, но быстро нормализуется. В то же время у лиц с плохой переносимостью уровень ацетата в крови повышается и до конца диализа остается на высоких цифрах (рис. 4). Этим, очевидно, и определяется плохая переносимость данного вида диализа. Можно напомнить, что метаболизм ацетата осуществляется через печень и, следовательно, недостаточной функцией данного органа скорее всего обусловлены столь негативные последствия. В связи с этим во всем мире в настоящее время отдают предпочтение именно бикарбонатному гемодиализу.

Однако при проведении последнего вида диализа должна обязательно использоваться «особо чистая» вода (реверсивный осмос) и не-

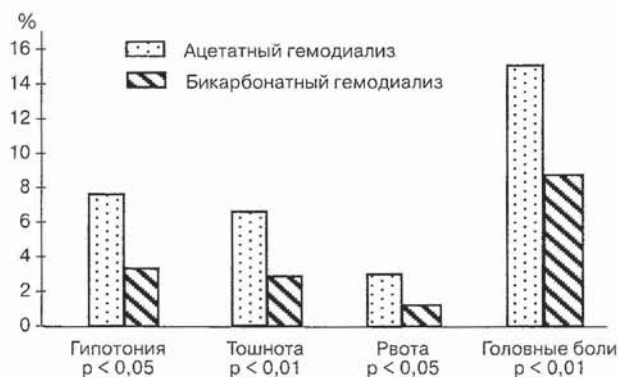


Рис. 3. Частота осложнений у больных, получающих ацетатный и бикарбонатный гемодиализ.

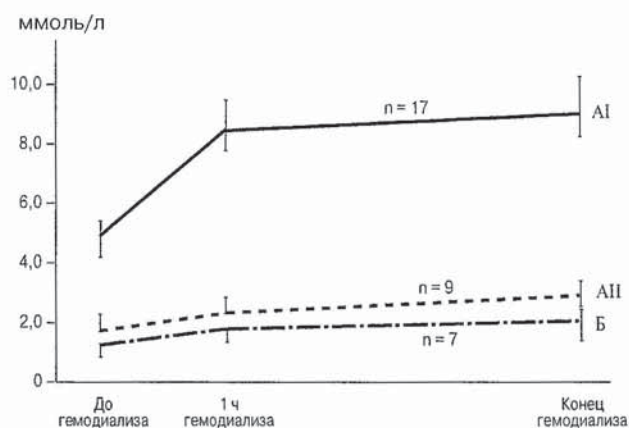


Рис. 4. Динамика уровня ацетата в сыворотке крови больных, получающих ацетатный диализ, с большим количеством осложнений (AI) и тот же диализ с отдельными осложнениями (AII), а также у лиц, получающих бикарбонатный (Б) гемодиализ.

обходимо помнить о более вероятном бактериальном загрязнении аппаратов. Поэтому они должны подвергаться более тщательной химической и термической обработке.

Следовательно, вопрос, который всегда встает при проведении хронического гемодиализа, — обязательная очистка воды путем реверсивного осмоса. Таким методом прежде всего из воды удаляются кальций и алюминий. Накопление последнего особенно неприятно, так как может привести к деменции, ускорению развития гиперпаратиреоза, а также появлению других осложнений. Поэтому считается необходимым 1 раз в 4 года определять содержание алюминия в сыворотке крови больных. В диализный период уровень его обычно ниже 2 мкг/л. В то же время алюминиевая остеопатия развивается при колебании алюминия в сыворотке крови в пределах 30—60 мкг/л. Однако не всегда его содержание в сыворотке отражает возможность алюминиевой интоксикации, так как он может задерживаться в костях и внутренних органах. Поэтому для истинного выявления возможного содержания алюминия в ор-

ганизме больного рекомендуется применять десфераловый тест. Десферал является хелатом (комплексом), освобождающим алюминий из тканей и образующим десферал — алюминиевый комплекс (молекулярная масса 585 дальтон), который удаляется при гемодиализе. При положительном тесте через 48 ч после введения десферала уровень алюминия в крови превышает 150 мкг/л. В этом случае десферал вводят с лечебной целью в течение 3—6 мес 1 раз в неделю. После этого повышается чувствительность к витамину D₃ и уменьшается костная симптоматика. Для ускорения удаления из организма десферал-алюминиевого комплекса рекомендуется использовать диализаторы с полисульфоновой мембраной. Препараты, содержащие алюминий (в частности, альмагель), категорически запрещается назначать при проведении гемодиализа.

Сразу после начала диализа больного переводят на диету с повышенным содержанием белка. При этом необходимо ограничить фосфаты. Содержание белка в диете пациента назначается из расчета 1,2 г/(кг массы тела · сут) с общей калорийностью 35 ккал/(кг массы тела · сут). С этой целью рекомендуют мясо 2—3 раза в день (желательно исключить рыбные блюда и молочные продукты). Ограничивают также потребление картофеля (его вываривают дважды, воду после первого кипячения сливают) и фруктов, так как у больных часто развивается гиперкалиемия. Для улучшения питания диализных больных у нас в клинике последние годы активно используются пищевые добавки в виде SUPRO 760. Однако ее также надо потреблять дозированно — около 15 г/сут. В последние годы указывается на преимущество растительного белка, так как при этом не происходит развитие ацидоза и потребляется меньше фосфатов. Параллельно с этим ограничивают прием соли до 4—6 г/сут и обязательно необходимо следить за диурезом. При правильном проведении диализа через 1,5—2 мес лечения диурез снижается до 50—100 мл/сут. Поэтому обязательно надо контролировать массу больного. Прибавка массы к следующему сеансу диализа не должна превышать 1,5—2 кг. Кроме того, необходимо следить за «сухой» массой больного (после диализа). Ее снижение всегда является плохим прогностическим признаком и указывает на преобладание процессов катаболизма, что связано с плохим питанием или недостаточным очищением на диализе.

Осложнения на диализе наблюдаются практически у всех больных. В частности, у всех пациентов с ХПН имеется артериальная гипертензия. При этом по механизму развития она может быть объем-зависимой (т. е. связанной в

основном с гипергидратацией) и ренин-зависимой. Соотношение этих видов гипертензии в среднем равняется 9:1, т. е. в 9 случаев из 10 артериальное давление должно хорошо корректироваться на гемодиализе. При этом необходимо помнить, что гипертензия является неблагоприятным фактором, и при невозможности ее коррекции прогноз для больных резко ухудшается.

У ряда пациентов во время сеанса гемодиализа (обычно к его окончанию) развивается гипотония, требующая введения солевых растворов, что, понятно, крайне нежелательно. Поэтому у таких лиц диализ необходимо вести более «мягко», уменьшив ультрафильтрацию, но удлинив время гемодиализа. У ряда больных реакция такого типа связана с плохой биосовместимостью с мембраной диализатора.

Изредка во время лечения диализом развивается перикардит, что всегда указывает на неадекватный гемодиализ.

Анемия разной степени выраженности присутствует у всех пациентов. Механизм ее сложен и связан прежде всего с метаболическими сдвигами [7]. При этом выявляются нарушение утилизации железа, изменение синтеза нуклеиновых кислот, изменение обмена порфиринов и снижение синтеза глобина [8]. Поэтому нами была разработана схема использования андрогенов, витаминов группы В и железа [7]. Однако в настоящее время наибольшее распространение получил эритропоэтин, который вводится подкожно в дозе 1—2 тыс. МЕ (Рекормон, Берингер Мангейм, Германия; Эпомакс, Лек, Словения; Эритрогим, МПБП, Россия). Однако эти дозы эритропоэтина оказываются эффективными и не вызывают осложнений (гипертензии) только при адекватном диализе и при одновременном назначении препаратов железа. Наилучшим из существующих на российском рынке в настоящее время является препарат Эпомакс.

Через 5—10 лет лечения развиваются костные изменения, связанные с гиперпаратиреозом. Их наличие подтверждается биохимически, низким содержанием ионизированного кальция и высоким — фосфора в сыворотке крови. Этому способствует низкий уровень витамина D_3 . Дефицит же последнего содействует активации функции паращитовидных желез. Прогрессированию гиперпаратиреоза способствует и снижение чувствительности паращитовидных желез даже к нормальным концентрациям кальция в крови. Поэтому надо помнить, что процесс развития гиперпаратиреоза запускается еще задолго до снижения уровня кальция в крови. Активации функции паращитовидных желез содействуют также высокие уровни фосфатов в крови. В связи с этим рекомендуется снижать содержание их в пищевых про-

дуктах. Уровень витамина D_3 в крови уменьшается уже на ранних стадиях ХПН.

Перечисленные изменения — избыточная концентрация паратиреоидного гормона (ПТГ), снижение чувствительности клеток к гормону, низкий уровень витамина D_3 и кальция, а также высокая концентрация фосфатов способствуют развитию костных изменений. Ренальная остеодистрофия выявляется у 80—90% больных уже через 2—4 года от начала лечения гемодиализом. Содействует этому процессу и накопление алюминия (при плохой очистке воды), а также наличие постоянного ацидоза. Для уменьшения данного осложнения в последние годы все большее распространение получил так называемый низкокальциевый диализ. Суть его сводится к следующему: 1) для проведения гемодиализа используют растворы, содержащие 1,25 ммоль/л кальция (а не 1,75 ммоль/л); 2) одновременно больному назначают прием кальция *per os* в виде карбоната по 8—10 г/сут; 3) обязательно следят, чтобы пациент не принимал никаких препаратов, содержащих алюминий; 4) назначают витамин D_3 ; 5) контролируют показатели кислотно-основного состояния крови и в случае надобности проводят их корректировку. При этом виде диализа необходимо выполнять следующие контрольные исследования: 1) 1 раз в месяц измерять содержание ионизированного кальция сыворотки крови (скорректировав его на уровень альбумина); 2) ежемесячно проводить определение фосфатов сыворотки крови (не выше 2 ммоль/л); 3) щелочной фосфатазы — не реже 1 раза в месяц; 4) ПТГ должен контролироваться 1 раз в 3 мес; 5) рентгенограммы кистей рук — 1 раз в год. Если проводимая терапия не дает желаемых результатов, рекомендуется прибегать к паратиреоидэктомии.

Показания к паратиреоидэктомии: 1) постоянно высокий уровень ПТГ — в 5—10 раз выше нормы (рекомендуется проводить определение иммуноферментным методом); 2) наличие четких изменений со стороны костной системы; 3) наличие остеофицитов.

Проведение операции обычно не вызывает у хирургов сложностей, так как дольки паращитовидных желез резко увеличены и легко различимы. Рекомендуется удалить 1—2 дольки. После операции самочувствие больных, как правило, быстро улучшается, а костные изменения не прогрессируют. Однако после введения низкокальциевого диализа потребность в этой операции, по мнению S. Massry, практически исчезла.

Среди других осложнений часто указывают на полинейропатию, которая проявляется болями в конечностях и их подергиванием. Больные не могут из-за болей подниматься по лестнице. Выявляется специфическая неврологическая

симптоматика. Однако это осложнение целиком связано с неадекватным диализом, поэтому при хорошем очищении таких проявлений не встречается. При появлении первых признаков этого осложнения необходимо увеличить время диализа и заменить диализаторы.

Гепатит встречается практически во всех диализных отделениях. При этом, кроме гепатита В, наблюдается еще до 6 его разновидностей. В настоящее время все чаще выявляется гепатит С. Другие виды вирусов у нас в стране диагностируются редко. Для профилактики гепатита В во всем мире уже давно прибегают к вакцинации. При этом показано, что вакцинацию необходимо первый раз проводить за месяц до начала диализа, а затем повторять каждые 6 мес. Вакцинироваться также должен весь медицинский персонал. К сожалению, из-за финансовых сложностей данная процедура часто не проводится, поэтому до настоящего времени у нас в стране часты случаи гепатита В, тогда как в Европе они почти не наблюдаются. При этом надо помнить, что для эффективной профилактики необходимо использовать по 2 дозы вакцины исходно, а далее через 1, 2 и 6 мес. В настоящее время лучшая вакцина на Российском рынке — Engerix В, которая вводится по 40 мкг с указанной очередностью.

В случае развития гепатита С необходимо прибегать к лечению путем введения интерферона (реоферон). Однако главным в борьбе с гепатитом является соблюдение мер профилактики и, по возможности, выделение для таких пациентов отдельных палат и использование для их лечения отдельных аппаратов «искусственная почка».

Судя по литературным данным, в последние годы участилось выявление амилоидоза при лечении гемодиализом. При этом он имеет специфические клинические проявления и характеризуется наличием синдрома запястного канала, появлением деструктивной артропатии и остеопатиями. Для его диагностики прибегают к определению V_2 -микроглобулина в сыворотке крови. В результате через 2—4 года это осложнение можно выявить у всех больных.

Кроме перечисленных, необходимо упомянуть о сосудистых осложнениях, связанных с прогрессированием атеросклероза (инфаркт миокарда, инсульты и т. д.), которые являются причиной смерти практически 50% больных.

Наконец, необходимо отметить большую частоту различных инфекций, что объясняется резким снижением иммунного статуса больных уже через 3—5 лет диализной терапии [6].

Изредка встречается нетерпимый зуд, который может быть связан с бионесовместимостью крови больного с диализной мембраной или алюминиевой интоксикацией. Не исключается

также значение гиперпаратиреоза. Естественно, лечение будет меняться в зависимости от причины этого осложнения.

Психические изменения в процессе лечения гемодиализом встречаются практически у всех больных. Однако степень их выраженности и необходимость коррекции зависят от наличия клинических проявлений [5]. Поэтому желательно на отделении гемодиализа иметь в штате врача-психолога, который должен начать заниматься с пациентом на додиализном этапе и продолжать в процессе проведения терапии.

Физическая активность больных часто бывает ограничена. Однако необходимо по мере возможностей, под контролем методиста и врача лечебной физкультуры проводить какие-то небольшие упражнения на отделении и далее давать задания больному домой. Начинать надо с ходьбы (прогулки) в междиализный период, начиная с 0,5 и далее до 1,5—2 ч в день, при хорошем самочувствии неплохо переносится плавание. Такая физическая активность повышает общий тонус больного и благоприятно сказывается на самочувствии в целом.

Лабораторная диагностика проводится на протяжении всего времени проведения лечения. Прежде всего она сводится к контролю азотистых показателей — уровня мочевины и креатинина, которые должны снижаться во время процедуры не менее чем в 2—3 раза. Наиболее часто сейчас определяют коэффициент очищения мочевины — URR, который при адекватной терапии должен быть равен 65%, а также показатель КТ/ч, который при хорошем очищении должен соответствовать величине 1,2.

Кроме перечисленных параметров, измеряют и другие биохимические показатели, о которых упоминалось выше.

Гемодиализ является современным и вполне адекватным лечением больных с ХПН, которое позволяет продлить жизнь пациентов на 10—20 лет. Основное — диализ надо начинать вовремя, планомерно, а не в порядке экстренной терапии. Это увеличивает быстроту адаптации и улучшает качество диализа. Диализ должен быть бикарбонатным, низкоточным и желательно с использованием биосовместимой для данного больного мембраны. В противном случае нарастает частота осложнений, связанных с иммунным конфликтом. Питание на диализе должно быть достаточным, с большим содержанием белка и низким содержанием фосфатов. Для решения вопроса о полноценности питания надо следить за динамикой «сухой» массы пациента и уровнем альбумина сыворотки крови, так как падение этих показателей является неблагоприятным прогностическим признаком. Для снижения частоты костных изменений необходимо

проводить низкокальциевый диализ. В целом терапию хорошо переносят большинство больных. Многие из них быстро адаптируются, сохраняют работоспособность и продолжают трудовую деятельность в первые 5—10 лет от начала лечения. В случае планирования трансплантации почки операцию надо выполнять на 2—3-й год лечения, тогда процессы отторжения будут развиваться не столь активно.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Долгодворов А.Ф. Питание больных при хронической почечной недостаточности // Хроническая почечная недостаточность / Ред. С.И. Рябов.— Л.: Медицина, 1976.— С. 458—480.
2. Есаян А.М., Каюков И.Г. Патогенетические механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И. Рябов.— СПб.: Фолиант, 1997.— С. 26—35.
3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39 — 46.
4. Лукичев Б.Г., Азизова Т.С. Оценка эффективности длительного применения энтеросорбции // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 114—134.
5. Петрова Н.Н., Васильева И.А. Психический портрет больных, находящихся на лечении методом перманентного диализа // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 3.— С. 92—94.
6. Ракитянская И.А. Иммунный гомеостаз // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И. Рябов.— СПб.: Фолиант, 1997.— С. 274—298.
7. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритрон и почка.— Л.: Наука, 1982.—С. 159.
8. Рябов С.И., Козлов В.В. (Ryabov S.I., Kozlov V.V.) Gglobin synthesis by nucleated erythroid cells in chronic glomerulonephritis // Nephron.—1978.—Vol. 20, № 2.—Р. 90—94.
9. Тяги С. Течение ХПН при активных методах лечения // Автореф. дис. канд. мед. наук.— Л., 1989.
10. Giordano D. Dietary treatment in renal failure // Proc. 30rd. Int. Congr. Nephrol.—Washington. 1967.—Vol. 3.—Р. 214—216.

Поступила в редакцию 12.01.99 г.

Дорогие коллеги, мы рады сообщить Вам, что очередной **IV семинар в рамках программы Российско-Американского непрерывного последипломного образования по нефрологии**

состоится 30 сентября—2 октября 1999 г. в Санкт-Петербурге,
5—6 октября 1999 года в Новосибирске.

П Р О Г Р А М М А С Е М И Н А Р А :

1-й день

- Патопфизиология прогрессирования болезней почек.
- Роль гипертензии в прогрессировании болезней почек.
- Хроническая почечная недостаточность у детей: чем она отличается от ХПН взрослых.
- Патопфизиология хронической почечной недостаточности.
- Основные стратегии предотвращения прогрессирования ХПН.
- Терапия артериальной гипертензии у взрослых с ХПН.
- Терапия артериальной гипертензии у детей с ХПН.
- Возможности осуществления стратегии предотвращения прогрессирования ХПН в популяции.

2-й день

- Критерии адекватного технического оснащения отделения гемодиализа.
- Диализ в педиатрии.
- Острые осложнения гемодиализа.
- Острые осложнения гемодиализа у детей.
- Долгосрочные проблемы гемодиализа у взрослых.
- Долгосрочные проблемы гемодиализа у детей.

3-й день

- Трансплантация почки у взрослых.
- Трансплантация почки у детей.
- Осложнения трансплантации: неотложные гипертензивные состояния.
- Патопфизиология острого отторжения трансплантата.
- Будущее у больных с терминальной почечной недостаточностью (гемодиализ, трансплантация в США и России — долгосрочные программы).

В работе семинара примут участие ведущие нефрологи Америки:
профессора Барри Бреннер, Артур Козн, Норман Каплан, Ричард Файн, Артур Финкельштейн.

Заявки на участие в семинаре просим направлять по адресу:

197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,

Научно-исследовательский институт нефрологии, А.М.Есаяну.

Тел./факс (812) 234-91-91.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-035

Г.Д. Шостка, А.Ю. Земченков, М.С. Команденко

ПОКАЗАНИЯ К НАЧАЛУ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

G.D. Shostka, A.Yu. Zemchenkov, M.S. Komandenko

INDICATIONS FOR THE INITIATION OF HEMODIALYSIS TREATMENT IN CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, Клинический центр передовых медицинских технологий, кафедра внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, Россия

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, показания.

Key words: renal failure, hemodialysis, indications.

Начало гемодиализа (ГД) относится к наиболее трудному этапу консервативной терапии больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Это связано с возникновением дополнительных субъективных и объективных обстоятельств, которые касаются пациента, его ближайших родственников и лечащего врача, а также заметными эмоциональными нагрузками. Создающаяся новая ситуация зачастую характеризуется крайней степенью изменчивости и подвергается постоянному моделированию в зависимости от стадии и характера течения процесса, при которых больной впервые осмотрен нефрологом. Немаловажное значение приобретают такие факторы, как самочувствие пациента, его положение в обществе и качество жизни, степень беспокойства его самого, родственников и лечащего врача в связи с предстоящим началом пожизненного метода лечения, представляющего собой технологически сложную комплексную программу. Опыт отечественных и зарубежных клиницистов показал, что на этом этапе консервативной терапии ХПН всем участникам разыгрываемой драмы важно достичь полного взаимопонимания и следовать хорошо апробированным принципам современной нефрологии.

В настоящее время считается общепризнанным, что к абсолютным противопоказаниям к началу диализной терапии условно можно отнести отсутствие необходимого диализного оборудования и специально обученного персонала, обслуживающего больного с ХПН и процедуру диализа. Следовательно, абсолютные медицинские противопоказания к ГД-терапии теоретически отсутствуют. Но во всех странах ГД не планируют при наличии сопутствующих крайне тяжелых инкурабельных заболеваний, поражений нервной системы и психики, которые даже при успешном современном диализе не позволят до-

биться заметного улучшения состояния и качества жизни больного. Начало ГД зачастую не планируют одиноким лицам с низким интеллектом, которые не заинтересованы в социальной реабилитации (например, склонны к бродяжничеству, алкоголизму, наркомании), так как основной задачей диализа является продолжительное искусственное поддержание жизни с целью интеграции больного в общество. Представленный перечень относительных медицинских и социальных противопоказаний к началу диализа широко варьирует в различных странах и регионах, что наглядно подтверждается данными статистики. Так, в некоторых странах число первичных больных с ХПН, поступающих на диализ, достигает 100—260 чел./млн жителей в год [1, 6], в других же странах, в том числе в России, эта величина не превышает 10—20 чел./млн жителей в год [4]. В создавшейся ситуации исключительное значение приобретают тщательная отработка и строгое соблюдение критериев показанности ГД для больных с ХПН, что позволяет наиболее рационально использовать государственные затраты на здравоохранение.

Начало диализной терапии может быть экстренным, когда к нему имеются абсолютные показания, плановым и отсроченным. В последнем случае ГД обоснованно откладывают на более поздние сроки, несмотря на наличие некоторых показателей, которые определенно указывают на необходимость его проведения, при этом всю ответственность за отсрочку диализа берет на себя медицинский персонал конкретного диализного отделения, что крайне выгодно с позиций пациента, медицинской администрации и страховых компаний.

Появление у больного с ХПН даже одного из перечисленных ниже клинических и/или лабораторных признаков считается абсолютным

показанием к немедленному началу ГД [3, 15]. К таким признакам относят:

- уремический перикардит;
- гипергидратацию и отек легких, рефрактерные к активной терапии мочегонными;
- прогрессирующую гипертензию, не поддающуюся контролю гипотензивными препаратами;
- прогрессирующую уремическую энцефалопатию и/или нейропатию (тяжелые приступы общей слабости, потеря ориентации, астериксис, миоклонические судороги, резкая слабость мышц рук и ног, внезапная потеря сознания);
- значительные клинические проявления геморрагического диатеза, обусловленного уремией;
- постоянно присутствующие тошноту и рвоту;
- повышение креатинина (Cr) сыворотки более 1000 мкмоль/л или мочевины свыше 36 ммоль/л.

Появление перечисленных выше признаков свидетельствует об опасности для жизни больного. Если пациент с ХПН был у нефролога и находится под врачебным наблюдением, он и его родственники, как правило, знают о возможности возникновения подобной ситуации. Поэтому большинство нефрологов полагают, что начало ГД должно произойти в тот период болезни, когда указанные признаки не развились. Таким образом, при правильно организованном диспансерном наблюдении за больными с ХПН ГД начинают не экстренно по жизненным показаниям, а планово до развития симптомов высокого риска смерти.

Важную роль в определении времени начала ГД отводят таким факторам, как поддержание на стабильно высоком уровне качества жизни больных, а также повышение показателей их выживаемости. Чтобы достичь этой цели, следует избегать ситуаций, при которых диализ должен начаться немедленно. Поэтому некоторые из перечисленных ниже, так называемых относительных признаков, будучи сами по себе не столь значимыми, также могут служить поводом к немедленному началу ГД [3]. К ним относятся:

- анорексия;
- прогрессирующие тошнота и рвота;
- резкое снижение внимания и познавательной способности;
- депрессия;
- выраженная анемия, не поддающаяся обратному развитию после назначения эритропоэтина;
- быстрая невосполнимая потеря массы тела;
- появление дистрофических изменений или постоянного зуда кожи;
- развитие синдрома беспокойных ног.

Несомненно, наличие этих симптомов заметно варьирует у больных с медленно прогрессирующим заболеванием почек. Ряд причин могут оказывать существенное влияние на степень их выраженности и скорость прогрессирования. Среди них ведущее место занимают некоторым образом сгруппированные следующие факторы.

1. Ряд больных, соблюдая диету и предписанный нефрологом режим, свыкаются с существованием таких симптомов, как слабость, тошнота, рвота и, несмотря на прогрессирование ХПН, чувствуют себя довольно прилично. Такие пациенты (около 20% больных) являются типичными представителями так называемой «тихой уремии».

2. Значимые физические и психические перегрузки, резкие перепады температуры тела и изменения климатических условий обитания, заметные отклонения от предписанного диетарного режима могут вызвать обострение основного заболевания почек и бурное прогрессирование симптомов ХПН.

3. Независимо от стадии ХПН и несмотря на ее стабильное течение, прием ряда медикаментов может спровоцировать появление симптомов, относящихся к группе относительного показания к диализу. Так пероральные препараты железа могут вызывать тошноту и рвоту, а гипотензивные — жажду и сухость во рту.

4. Эритропоэтин, частично устраняя анемию и положительно влияя на качество жизни больных, может улучшить эти показатели, несмотря на прогрессирующую ХПН.

5. Неблагоприятное дестабилизирующее воздействие на течение ХПН оказывают средства так называемой традиционной медицины.

Следовательно, для решения вопроса о начале диализной терапии следует опираться только на объективные маркеры ХПН и клинические данные, полученные при непереносимом соблюдении основных условий своевременно предписанной общепризнанной консервативной терапии. Среди этих показателей ведущее место занимают величины клубочковой фильтрации (КФ), а также значения нутриционного статуса больного.

Известно, что величина КФ относится к одному из лучших параметров, определяющих массу функционирующих нефронов. Но при ХПН возникает проблема, какой наиболее приемлемый способ следует избрать для точного определения ее значений. Для этой цели нефрологи часто используют такой показатель, как концентрация Cr сыворотки, так как при его уровне более 880 мкмоль/л величина КФ такова, что надо начинать диализ [8, 9, 22]. Прогрессирующая ХПН может сопровождаться существенными изменениями генерации и экскреции Cr [19]. В частности, неадекватно малое

потребление белка увеличивает канальцевую секрецию и снижает генерацию креатинина. Поэтому при низкой мышечной массе больного часто отмечается замедление прироста Cr сыворотки, что, в свою очередь, маскирует истинную степень выраженности ХПН.

В этих ситуациях (низкая мышечная масса) клиренс эндогенного Cr , как показатель КФ, имеет ограниченное значение. Расчеты КФ через клиренс эндогенного Cr при ХПН всегда ведут к завышению истинных ее значений, что связано с возрастающей канальцевой секрецией Cr . Известно, что у некоторых больных с так называемой «нормальной» концентрацией Cr сыворотки (менее 130 мкмоль/л) величины КФ, определенные по инулину, могут составить 20—25 мл/мин в расчете на 1,73 м², когда вполне допустимо появление начальных клинических признаков ХПН [19]. Поправки для определения значений КФ через концентрацию Cr сыворотки по формуле Коккрофта [29], которые успешно используются у больных с острой почечной недостаточностью, к сожалению, мало приемлемы при ХПН, так как не устраняют отмеченные выше недостатки расчетов.

Клиренс мочевины (Ur) является еще менее точным критерием определения истинных значений КФ. Клиренс Ur всегда ведет к занижению величины КФ, так как Ur подвергается реабсорбции в канальцах. Но с прогрессирующим снижением массы действующих нефронов скорость реабсорбции Ur в канальцах заметно снижается. При КФ ниже 15 мл/мин клиренсы Cr и Ur примерно одинаково отражают истинную ее величину и ошибкой в определении значений КФ по этим двум веществам в данном случае можно пренебречь [26].

До сих пор отсутствуют строго рандомизированные исследования, определяющие величины КФ, при которых следует начинать диализ. Большинство нефрологов полагают, что диализ лучше всего начинать при уровне Cr сыворотки 700—800 мкмоль/л, так как при этой концентрации Cr клинические признаки уремии, при которых показанность ГД становится абсолютно бесспорной, разовьются у большинства больных раньше чем через год, а у 30% больных — в течение ближайших 3 мес [14, 17]. Однако пока не установлено, может ли отсро-

ченный (до развития симптомной уремии) диализ быть одним из факторов, который в последующем повысит риск смерти и снизит реабилитацию больных с ХПН. Вполне вероятно, что более точное определение времени начала ГД и удачно выбранная тактика его отсрочки помогут сохранить высокий реабилитационный потенциал и продлить полноценную жизнь больных. Солидные многоцентровые научные исследования, убедительно подтверждающие справедливость высказанного положения, в литературе отсутствуют, хотя сама по себе идея отсроченного диализа обсуждается давно [3].

Во всех публикациях подтверждается факт повышения риска смерти у больных с ХПН при выраженных нарушениях нутриционного статуса в момент начала ГД [2, 5, 21]. Найдена обратная взаимосвязь между уровнем альбумина сыворотки в преддиализном периоде, наиболее полно отражающим состояние питания, и показателями относительного риска смерти больных во время диализа [25, 28]. Показатели риска смерти больных достоверно возрастают при снижении альбумина сыворотки менее 40 г/л ($p < 0,01$).

В 1992 г. были опубликованы данные корректно проведенных стандартизованных многоцентровых исследований [28], в которых доказано, что риск смерти у больных с ХПН, начавших диализ в состоянии гипоальбуминемии, резко возрастает. Выявленные взаимоотношения между показателями риска смерти и нутриционным статусом распространяются на больных сахарным диабетом, вне зависимости от того, имеется ли у них выраженная протеинурия или отсутствует [12]. Влияние на показатели выживаемости гипоальбуминемии, вызванной нефротическим синдромом у больных без сахарного диабета, не доказано. Однако при нефротическом синдроме низкая концентрация альбумина сыворотки не связана с нарушением потребления пищевых нутриентов, в том числе и белков, что характерно для больных, находящихся в терминальной стадии заболевания почек.

В последующем показатели риска смерти у больных с ХПН на диализной терапии, сохраняя четкую взаимосвязь с нутриционной гипоальбуминемией, практически не связаны с концентрацией Cr сыворотки. Так при сохранном нутриционном статусе показатели риска смерти практически не меняются, несмотря на колебания Cr сыворотки в пределах 700—1600 мкмоль/л. В то же время, при выраженной гипоальбуминемии риск смерти остается высоким даже при концентрации Cr сыворотки в пределах 350 мкмоль/л (таблица).

Представленные в таблице данные убеждают в том, что другим достоверным показателем нутриционного статуса у больных с ХПН является концентрация Cr сыворотки, которая отра-

Зависимость показателей риска смерти у больных с ХПН от концентрации альбумина и креатинина сыворотки [28]

Альбумин сыворотки, г/л	Показатель риска смерти	Cr сыворотки, мкмоль/л	Показатель риска смерти
Ниже 25,0	1,8	350	1,8
26,0—35,0	1,2	700—800	1,2
36,0—40,0	1,0	880—1060	1,0
Выше 40,0	0,8	Выше 1600	1,1

жает как величину мышечной массы, так и состояние экскреторной функции почек. Следовательно, если у больного с ХПН снижение уровня C_r сыворотки связано не с повышением КФ, а с падением мышечной массы, ему следует назначить диализную терапию. Оказалось, что при ХПН риск смерти всегда выше у тех больных, у которых концентрация C_r сыворотки, оставаясь низкой, сопровождается потерей массы мышц и опорно-двигательных тканей, которые замещаются жировой тканью. Если эта потеря приблизится к 40% от исходного уровня, говорят о терминальной абсолютно неблагоприятной фазе болезни [27].

Другие маркеры, отражающие состояние питания, также могут быть использованы для оценки нутриционного статуса. К ним относят трансферрин, соматомедин С, преальбумин и холестерин сыворотки [16]. Так у больных, получающих постоянный перитонеальный диализ, концентрация сывороточного преальбумина ниже 0,3 г/л всегда сопровождается заметным повышением риска смерти [20]. У больных на ГД, у которых уровень преальбумина сыворотки не превышает 0,15 г/л, показатель относительного риска смерти достигает 4,4 [10].

К простым методам определения нутриционного статуса, который можно легко контролировать, относится подсчет потребления белков, что позволяет исключить пребывание больного на неадекватно низкой протеиновой диете. Больные с ХПН, не соблюдающие диетарный режим, по мере прогрессирования уремии имеют склонность к снижению потребления белков. Это подтверждено клиническими исследованиями больных с ХПН [13, 15, 18], которым врачи специально не ограничивали потребление белков в рекомендованном рационе питания. Исследованиями установлена прямая зависимость спонтанного снижения величины потребления белков от клиренса эндогенного C_r (C_{Cr}):

- 1,1 г/(кг·сут) при C_{Cr} — 50 мл/мин и выше;
- 0,85 г/(кг·сут) при C_{Cr} — 25—50 мл/мин;
- 0,7 г/(кг·сут) при C_{Cr} — 10—25 мл/мин;
- 0,54 г/(кг·сут) при C_{Cr} — 10 мл/мин и ниже.

При C_{Cr} 25 мл/мин и ниже у больных с ХПН развивается анорексия, что достоверно регистрируется с помощью специальных опросников, и происходит снижение потребления белков ниже допустимой величины.

Потребление белков с пищей может быть оценено с учетом суточной потери с мочой азота мочевины и немочевинного азота. Если состояние больного стабильное, а суточное потребление белков относительно постоянное, о чем будут свидетельствовать стабильный уровень мочевины крови и масса тела больного, экскреция азота с мочой строго соответствует его потреблению с пищей. Тогда балансное

уравнение удаления азота с мочой принимает следующий вид [23]:

$$\begin{aligned} & \text{экскреция азота с мочой} = \\ & = \text{экскреции азота мочевины} + \text{немочевинный азот.} \end{aligned}$$

Если учесть, что 1 г экскретируемого с мочой азота происходит из 6,25 г потребленных белков, а экскреция немочевинного азота идет примерно с одинаковой скоростью, равной 30 мг/(кг·сут), то расчетное суточное потребление белков составит:

$$\begin{aligned} & \text{расчетное суточное потребление белков} = \\ & = 6,25 \times [\text{суточный азот Ur мочи (г)} + \text{масса} \times 0,03 \text{ г}]. \end{aligned}$$

Пример: экскреция азота мочевины с мочой у мужчины с массой тела 60 кг равна 8,2 г/сут, а протеинурия составляет 3,8 г/сут. Тогда расчетное потребление белков составит: $6,25 (8,2 + 60 \times 0,03) = 6,25 (8,2 + 1,8) = 62,5$ г/сут, что немного выше 1,0 г/(кг·сут). Поскольку экскреция белка с мочой — умеренная (3,8 г/сут), ею можно пренебречь. Если протеинурия превышает 5 г/сут, ее надо учитывать при расчете потребления белков.

Основываясь на исследовании метаболизма белков, можно назначить такую дозу их потребления, которая будет эквивалентна величине удаленного азота. Этот метод расчета суточного потребления белков по величине удаленного с мочой азота в пересчете на единицу массы тела больного дает возможность определить показатель $pPNA$ (normalized protein equivalent of nitrogen appearance) — нормализованную величину белка, эквивалентного генерируемому азоту. Величина показателя $pPNA$ ниже 0,8 г/(кг·сут) с довольно высокой степенью достоверности указывает на недостаточное потребление белков.

В настоящее время предложены ряд новых достаточно широко апробированных критериев, на основании которых можно более достоверно определить время начала ГД у больных с ХПН. Согласно мнению многих исследователей [11, 24], диализ у больных с ХПН начинают при следующих условиях.

Начало диализа допустимо, если недельная величина клиренса мочевины из общего объема водных пространств организма $[Kt/V(Ur)]$ окажется ниже 2,0. При этом начало диализа не является абсолютно обязательным только у тех больных, у которых имеется стабильная или нарастающая (без отеков) масса тела, значения нормализованного потребления белков по экскреции азота ($pPNA$) превышают 0,8 г/(кг·сут), нет других признаков ухудшающегося нутриционного статуса и нет клинических проявлений уремии, т. е. показанием к началу ГД является недельная величина $Kt/V(Ur)$ ниже 2,0 при наличии:

- 1) прогрессирующего ухудшения нутриционного статуса (масса тела, антропометрические данные, биохимические маркеры);
- 2) величины $pPNA$ ниже 0,8 г/(кг·сут);
- 3) клинических признаков уремии (тошнота, рвота, судороги, анемия, астериксис, нейропатия).

С целью определения значения Kt/V у больного на стандартно предписанной диете собирают за сутки мочу, и утром натошак из вены забирают пробу крови. Расчет клиренса U_g ведут по стандартной формуле ($U/P_{U_g} \times V$ мл/мин). Недельную величину Kt/V_{U_g} определяют по следующей формуле:

$$Kt/V_{\text{нед}} = [U/P_{U_g} \times V \text{ мл/мин}] \times 7/V,$$

где V — объем распределения мочевины, который в упрощенном варианте соответствует массе тела, умноженной на 0,55 (для женщин) и 0,6 (для мужчин); U/P_{U_g} — соотношение концентрации мочевины в моче и сыворотке крови.

Недельное значение $Kt/V = 2,0$ соответствует клиренсу U_g по суточной моче около 7 мл/мин и клиренсу эндогенного C_g 9—14 мл/мин в пересчете на $1,73 \text{ м}^2$ поверхности тела. Именно при этих значениях клиренса U_g и C_g величина KF равна приблизительно 10 мл/мин в пересчете на $1,73 \text{ м}^2$ площади тела, а $Kt/V_{U_g} = 2,0$ в неделю. Однако начало диализа при $pPNA$ ниже $0,8 \text{ г/(кг} \cdot \text{сут)}$ допустимо только в тех случаях, когда малое потребление белков нельзя связать с другими факторами, кроме уремии, и если с помощью диеты этот показатель невозможно увеличить.

До сих пор нет веско аргументированных и подтвержденных широкой клинической практикой данных о том, как влияет рано начатый или отсроченный ГД на дальнейшую судьбу и состояние больных с ХПН. Исследователи провели сопоставление некоторых значимых показателей в 2 группах больных с ХПН, в одной из которых ГД начали при клиренсе эндогенного C_g выше 10 мл/мин, а в другой — при его клиренсе ниже 4 мл/мин [8]. Оказалось, что у больных с ранним началом ГД 12-летняя выживаемость равнялась 85% (при позднем начале — 52%), число дней госпитализации в год составило 5 (против 11) и количество лиц, работающих полный рабочий день, — 75% (против 49%). Однако пока не накоплен многолетний клинический опыт, пациенты и врачи будут подсознательно сопротивляться одобренной большинством нефрологов тактике раннего начала диализа.

Против раннего начала ГД выдвигают два значимых аргумента: хороший контроль гипертензии и достаточное потребление белков с тенденцией к нарастанию массы тела больного. Поскольку диализные процедуры ограничивают свободу больного и в ряде случаев могут сопровождаться непредвиденными осложнениями, то аргументация отсроченного ГД звучит вполне убедительно. В то же время, если ГД проводится корректно и без осложнений, то удаление жидкости во время процедуры позволяет более надежно контролировать гипертензию, которая при ХПН по механизму развития чаще всего объем-зависимая. Кроме того, ГД позволяет

расширить потребление белков с $0,8 \text{ г/(кг} \cdot \text{сут)}$ до $1,0\text{—}1,2 \text{ г/(кг} \cdot \text{сут)}$, что при сохранном диурезе делает диету достаточно свободной в отношении потребления как пищевых продуктов, так и воды. Поэтому нефрологи, несмотря на отсутствие четко рандомизированных данных, определенно высказались в пользу раннего, а не отсроченного начала ГД [24], что дает возможность избежать многих осложнений ХПН при запоздалом диализе, особенно истощения и синдрома нарушенного равновесия, повысить показатели реабилитации и обеспечить длительную выживаемость больных.

Отсрочка ГД вполне возможна на ранних этапах обследования больных с ХПН. Это так называемый рано отсроченный диализ. Подобные ситуации встречаются при вариабельных показателях почечных функций. Однако в таких случаях не исключается опасность, что в более отдаленные сроки наблюдения ухудшится функция почек, а внезапно появившиеся симптомы уремии заставят взять больного на диализ немедленно по экстренным показаниям. Отсрочка ГД в поздние сроки ХПН при наличии свободных диализных мест — яркое свидетельство отсутствия четко отработанных критериев начала диализной терапии, а также несогласованности действий практикующих врачей и нефрологов. Все эти упущения в основном следует относить на счет административных недоработок в организации здравоохранения.

В литературе имеются сведения, подтверждающие допустимость отсрочки начала ГД в ранние сроки ХПН (KF выше $10\text{—}15 \text{ мл/мин}$) при, казалось бы, явных показаниях. Описаны случаи, когда у некоторых больных при KF немного выше 10 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ ГД удавалось отсрочить на 3—4 года. Но если отсрочка диализа производилась в поздние сроки ХПН (KF ниже 5 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$), то у больных возникала масса осложнений. Тяжелые осложнения уремии встречались у 70% больных при запоздалом отсроченном диализе, против 9% — при немедленном его начале, и с началом ГД больные погибали в 3 раза больше [8], что часто связано с развитием симптомов диализного неравновесия, возникающего при быстром удалении из организма U_g и других осмотически активных веществ. Если у больных с ХПН имеются выраженная азотемия (U_g сыворотки более 45 ммоль/л), уремическая нейропатия или сопутствующая неврологическая патология, синдром развивается чаще и в более тяжелой форме, существенно повышая риск смерти [7]. При ацетатном ГД синдром диализного неравновесия встречается гораздо чаще, чем при бикарбонатном.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет единых стандартизованных критериев начала ГД у больных с ХПН,

но некоторые хорошо аргументированные рекомендации, признанные многими нефрологами мира, следует использовать в повседневной работе врачей общей практики и нефрологов.

1. Диализ следует начинать, если концентрация Сг сыворотки выше 880 мкмоль/л и мочевины — выше 36 ммоль/л.

2. Диализ следует начинать, когда у больного с ХПН выявляются показатели, свидетельствующие о нарушении питания, которые не устраняются с помощью коррекции диеты и пищевых добавок. К ним относятся:

- снижение уровня альбумина сыворотки ниже 40 г/л;
- суточное потребление белка (nPNA) ниже 0,8 г/(кг · сут);
- снижение уровня преальбумина сыворотки ниже 0,3 г/л;
- снижение уровня холестерина сыворотки ниже 3,9 ммоль/л;
- снижение уровня трансферрина сыворотки ниже 2,0 г/л.

3. Плановое формирование надежного сосудистого доступа (АВ-фистула, сосудистый протез) у больных с ХПН рекомендуется производить при клиренсе эндогенного Сг 15—20 мл/мин. Начинать диализ, особенно у пожилых лиц и при наличии сахарного диабета, следует при КФ не ниже 10 мл/мин, что соответствует клиренсу эндогенного Сг не менее 15 мл/мин.

Предлагаемая тактика начала ГД заметно снижает риск развития синдрома диализного неравновесия и позволяет на многие годы сохранить жизнь больным с ХПН при достаточно высоком уровне показателей их реабилитации и качества жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Валек А. Развитие почечной заместительной терапии в различных частях света // *Лечение хронической почечной недостаточности* / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 35—43.
2. Волков М.М. Влияние течения заболевания почек до диализа на результаты гемодиализной терапии // Автореф. канд. дис.—СПб., 1997.—14 с.
3. Шостка Г.Д. Лечение хронической почечной недостаточности.—Вологда, 1989.—109 с.
4. Шостка Г.Д. Принципы и тактика гемодиализной терапии // *Лечение хронической почечной недостаточности* / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 44—66.
5. Acchiardo S.R., Moore L.W., Latour P.A. Malnutrition as the main factor in morbidity and mortality of dialysis patients // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 24.—Suppl. 16.—P. 199—203.
6. Annual report on management of renal failure in Europe XXVII, 1997. Part I. Report of ERA — EDTA registry and the National Registries. Rimini: 1998.—P. 5—11.
7. Arieff A.I. Dialysis disequilibrium syndrome: Current concepts on pathogenesis and prevention // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 3.—P. 629—635.
8. Bonomini V., Feletti C., Scolari M.P., Stefoni S. Benefits of early initiation of dialysis // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28, Suppl. 17.—P. 57—59.
9. Delano B.G. Hemodialysis — clinical management and follow up // *Replacement of renal function by dialysis* / Ed. C.Jacobs, C.M.Kjellstrand, K.M.Koch, J.F.Winchester.—Dordrecht, Boston, London: Kluwer Acad. Publ., 1996.—P. 1316—1330.
10. Goldwasser P., Michel M.A., Collier J. et al. Prealbumin and lipoprotein (a) in hemodialysis: Relationships with patient and vascular access survival // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 22, № 1.—P. 215—225.
11. Gotch F.A. The current place of urea kinetic modelling with respect to different dialysis modalities // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, Suppl. 6.—P. 10—14.
12. Hakim R.M. Initiation of dialysis // *Advances in Nephrology* / Ed. J.P.Grunfeld, J.F.Back, H.Kreis, M.H.Maxwell.—Chicago L, Mosby Yearbook.—1994.—Vol. 23.—P. 295—309.
13. Hakim R.M., Lazarus J.M. Biochemical parameters in chronic renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.*—1988.—Vol. 11, № 3.—P. 238—247.
14. Hakim R.M., Lazarus J.M. Progression of chronic renal failure // *Amer. J. Kidney Dis.*—1989.—Vol. 14, № 5.—P. 396—401.
15. Hakim R.M., Lazarus J.M. Initiation of dialysis // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 1319—1328.
16. Hakim R.M., Levin N. Malnutrition in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1993.—Vol. 21, № 2.—P. 125—137.
17. Hannedouche T., Chauveau P., Febrat A. et al. Effect of moderate protein restriction on the rate of progression of chronic renal failure // *Kidney Int.*—1989.—Vol. 27, Suppl.—P. 91—95.
18. Ikizler T.A., Greene J.H., Wingard R.L. et al. Spontaneous dietary protein intake during progression of chronic renal failure // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 6, № 5.—P. 1386—1391.
19. Levey A.S., Greene T., Schluchter M.D. et al. Glomerular filtration rate measurement in clinical trials // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1993.—Vol. 4, № 5.—P. 1159—1171.
20. Loutoby R., Avram M.M., Goldwasser P. et al. Predictors of survival in CAPD: The importance of prealbumin and other nutritional markers // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 23, № 1.—P. 91—98.
21. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patients: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of the death rate differences between facilities // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15, № 5.—P. 458—482.
22. Man N.K. Initiation of dialysis: When? // *Jap. J. Nephrol.*—1992.—Vol. 34, № 1.—P. 1—8.
23. Maroni B.J., Steinman T.I., Mitch W.E. A method for estimating nitrogen intake of patients with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 27, № 1.—P. 58—65.
24. NKF-DOQL clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. I. Initiation of dialysis // *Amer. J. Kidney Dis.*—1997.—Vol. 30, Suppl. 2.—P. 70—82.
25. Owen W.F. Jr., Lew N.L., Liu Y. et al. The urea reduction ratio and serum albumin concentration as predictors of mortality in patients undergoing hemodialysis // *New. Engl. J. Med.*—1993.—Vol. 329, № 14.—P. 1001—1006.
26. Shemesh O., Golbetz H., Kriss J.P., Myers B.D. Limitation of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients // *Kidney Int.*—1985.—Vol. 28, № 5.—P. 830—838.
27. Turney J.H., Tompkins L., Brownjohn A.M., Smith M.A. Whole body and regional body composition in patient with chronic renal failure // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 8.—P. 1613—1618.
28. United States Renal Data Systems. USRDS 1992. Comorbid conditions and correlations with mortality risk among 3,399 incident hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1992.—Vol. 20, Suppl. 2.—P. 32—47.
29. Zawada E.T. Indication for Dialysis // *Handbook of Dialysis* / Ed. J. T. Daugirdas, T.S. J.—Boston-London: Little, Brown a. Co., 1994.—P. 3—9.

Поступила в редакцию 27.10.98 г.

© Б.Г.Лукичев, И.В.Федотова, 1999
УДК 616.61-008.64-036.11

Б.Г. Лукичев, И.В. Федотова

ОСТРАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

B.G. Lukichev, I.V. Fedotova

ACUTE RENAL FAILURE: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: острая почечная недостаточность, распространенность, патогенез, лечение, прогноз.

Key words: acute renal failure, incidence, pathogenesis, treatment, prognosis.

Актуальность проблемы диагностики и лечения острой почечной недостаточности (ОПН) определяется ее частотой, тяжестью течения, высокой летальностью и неблагоприятными исходами [7, 13, 23, 68]. В связи с вышесказанным, мы представляем литературные данные о современном состоянии вопроса.

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОПН

По данным R.J.Anderson, R.W.Schrier [14], за двухлетний период на 1 млн жителей приходится 173 случая ОПН; на 1 млн жителей старше 65 лет приходится 500 случаев ОПН. По данным В.М. Ермоленко [4], распространенность ОПН составляет 40 случаев на 1 млн населения за год, а для лечения таких больных необходимо проведение около 200 гемодиализов за год.

ОПН составляет от 7 до 23% от всех случаев госпитализации. У 25% пациентов, подвергшихся плановым хирургическим вмешательствам, развивается ОПН [14]. В развитых странах в настоящее время ОПН более чем в половине случаев связана с множественными травмами, операциями на сердце и крупных сосудах, 30—40% — составляет госпитальная ОПН (от действия лекарственных препаратов, гемодинамических и водно-электролитных нарушений, нетравматического рабдомиолиза), 15—20% — акушерско-гинекологическая [8].

В последние годы ряд авторов указывают на высокую частоту неполного восстановления функции почек при ОПН. Хронический гемодиализ требуется 5—33% больных с ОПН [10].

По данным K. Solez и соавт. [69], полученным на основании изучения биоптатов почек, спустя 6 мес после начала ОПН имелись морфологические признаки свежего некроза канальцев.

Обобщая данные зарубежных источников, следует отметить, что в будущем при значительном подъеме экономики и медицины в России следует ожидать аналогичной тенденции. Анализ доступной отечественной литературы позволяет представить данные о значительном учащении ОПН, обусловленной суррогатами алкоголя. Данных о частоте и распространенности ОПН на период 1996—1998 гг. в современной отечественной литературе не обнаружено.

Частота летальности при ОПН в зависимости от наличия олигурии приведена в табл. 1.

Летальность при ОПН составляет 50%, и она существенно не изменилась за последние 30 лет, несмотря на появление новых интенсивных методов лечения [24].

Необходимость в заместительной почечной терапии ассоциируется с более неблагоприятным прогнозом (летальность 70%), в то время как у пациентов, не нуждающихся в гемодиализе, летальность — 50% [35].

Летальность при олигоурической ОПН составляет 50—80%, при неолигурической — 10—30% [44, 73].

Таблица 1
Сводная таблица частоты летальности
в зависимости от наличия олигурии и неолигурии
(по R.J. Anderson, R.W.Schrier [14])

Автор	Год	Число наблюдений	Летальность, %	
			Олигурия	Неолигурия
Anderson	1977	94	54	26
Rasmussen	1982	143	91	15
Hou	1983	129	59	19
Frankel	1983	64	80	25
Corwin	1987	151	60	19
Liano	1989	228	65	45

Летальность зависит от причин, вызвавших ОПН: при акушерской патологии летальность составляет 15%, вследствие воздействия нефротоксических веществ — 30%, в случаях посттравматической и послеоперационной ОПН — 60% [24].

Летальность при ОПН остается высокой при акушерско-гинекологической патологии — 20%, при лекарственных поражениях почек летальность составляет 50%, после травм и хирургических вмешательств — 70%, при полиорганной недостаточности — 80—100% [8].

Летальность при остром некрозе канальцев (ОНК) на фоне ишемии — 56,7%, при нефротоксическом поражении — 14,7% [15]; эти же показатели, по данным L.S.Weisberg и соавт. [76], составляют, соответственно, 30 и 10%.

Дж. А. Шейман [9] указывает, что при ОНК после хирургической операции или травмы общая смертность составляет от 40 до 75%, а при нефротоксическом остром некрозе канальцев средняя смертность больных составляет менее 10%.

С широким внедрением в клиническую практику гемодиализа смертность от ОПН снизилась с 80 до 30%. Однако в последнее время вновь отмечен постоянный рост смертности от ОПН, который достигает уже 50%, несмотря на все современные средства замещения функции почек. Это связано с тем, что спектр причин ОПН резко меняется. Все чаще ОПН возникает при полиорганной недостаточности после хирургических вмешательств, травм, сепсиса и интоксикации, когда сам по себе прогноз неблагоприятный и даже адекватное замещение функции почек мало что решает [1].

ФОРМЫ ОПН

По-прежнему принято классифицировать ОПН на преренальную, ренальную и постренальную формы. По данным Н.Р.Врады и соавт. [24], частота преренальной ОПН — 70%, ренальная форма ОПН составляет 25%, постренальная ОПН — 5%. При пищевых токсикоинфекциях осложнения в виде ОПН встречаются в 0,6% случаев [2]. При ОПН, осложнившей пищевую токсикоинфекцию, в 74,5% случаев она протекает в преренальной форме, в 25,5% — в ренальной, однако, не менее чем у 1/3 больных отмечались одновременно черты ренальной и преренальной ОПН [2].

Наиболее частые причины ренальной формы ОПН:

1) ОНК составляет 90% от всех случаев ренальной ОПН. Причинами ОНК являются ишемия — 50%, нефротоксичность — 21% [15];

2) поражение крупных сосудов почки (тромбоз или эмболия почечной артерии, тромбоз почечной вены);

3) поражение капилляров клубочка (гломерулонефрит, системный васкулит, первично-склеротическая почка);

4) тубулоинтерстициальные повреждения (интерстициальный нефрит аллергический или постинфекционный, острый пиелонефрит) [24].

ГИСТОЛОГИЯ

Достаточно широко в настоящее время используется биопсия почек при ведении больных ОПН. Р. Barretti и соавт. [14] обобщили данные гистологического исследования: у 43 пациентов с ОПН установлено, что ОНК наблюдался в 53%, гидропическая дегенерация эпителия канальцев — в 16%, гломерулопатии — в 16%, другие повреждения — в 15%. Обсуждая динамику морфологических данных в поздние сроки после начала ОПН, J.D.Conger [30] считает, что обычно при биопсии почек при ОПН видны очаги свежего некроза канальцев одновременно с очагами регенерации через 6 нед после воздействия этиологического фактора. Это обусловлено не только действием гемодиализа, но и специфическими чертами ОПН. Аналогичные морфологические данные, т. е. наличие свежих очагов некроза канальцев, получены через 6 мес после начала ОПН [69].

Морфологическое описание почек у лиц, умерших от ОПН, приводит Р.Б.Минкин [5]: почки увеличены в размерах, отечны. Кортикальный слой — бледный в результате ишемии, мозговой — набухший из-за отека интерстициальной межуточной ткани. Наблюдаются распад клубочков и дезинтеграция канальцевых структур с выходом содержимого канальцев в интерстиций. Клетки проксимальных канальцев — набухшие и отечные, дистальные канальцы расширены, содержат цилиндры. В интерстициальной ткани имеются инфильтраты, содержащие лейкоциты, лимфоциты и другие клетки. Собственные данные о наличии свежих морфологических изменений в биоптатах почек, полученных на разных сроках ОПН, R.J.Anderson, R.W.Schrier [14] подтверждают ссылками на результаты других исследователей. В частности, данные д-ра Jones, который исследовал 19 биоптатов почек пациентов с ОПН, используя методы световой и трансмиссионной микроскопии. Почечная ткань забиралась на протяжении нескольких (11—65) дней после начала ОПН. Изменений в клубочках выявлено не было. Имели место нарушения щеточной каймы и появление вакуолей в апикальной части клеток проксимального канальца. Как в проксимальных, так и в дистальных канальцах наблюдалось нарушение межклеточных контактов. R.J.Anderson, R.W. Schrier [14] с сожалением констатируют, что эти изменения не являются

специфичными для ОНК (подобные изменения были обнаружены и у пациентов с подострой обструктивной уропатией).

Klingbel (цит. по [14]) сравнивал биоптаты почек, взятые во время олигоанурической и полиурической стадии ОПН с контролем. Оказалось, что в обоих случаях ОПН имело место увеличение наружного диаметра канальцев и ширины просвета. Все клетки проксимальных и дистальных канальцев подверглись вакуольной дистрофии, тогда как некроз клеток наблюдался лишь в отдельных участках. Было выявлено наличие множества цилиндров в просвете канальцев, без дилатации вышележащих участков. Увеличение юктагломерулярного аппарата имело место в олигоанурической стадии ОПН и отсутствовало во время полиурической. Аналогичные выводы о том, что спустя сравнительно длительный срок от момента ОПН имеются серьезные морфологические изменения в почках, делает T.J.Burke [29], поскольку в биоптатах почки, взятых спустя значительный срок после ишемического повреждения, все еще выявляются свежие повреждения, обусловленные гипоперфузией. Это объясняется парадоксальной вазоконстрикцией, имеющейся в почке после ишемии.

По мнению Р.Б.Минкина [5], некроз канальцевого эпителия доходит до базальной мембраны, при этом сама базальная мембрана сохраняется и от нее начинается регенерация новых клеток при выходе из состояния ОПН.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ОПН

Наиболее представительное описание патофизиологического процесса на разных этапах развития разных форм ОПН представили H.R.Brady, G.G.Singer [24]. По их мнению, падение абсолютного (кровотечение, рвота, диарея, ожоги) или относительного эффективного объема артериальной крови (сердечно-сосудистая недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени) приводит к уменьшению перфузии почки. Активизируются центральные и периферические барорецепторы, запускающие компенсаторные механизмы: активацию симпатической системы, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), секрецию вазопрессина. Норадреналин, ангиотензин II и вазопрессин улучшают перфузию почки и других жизненно важных органов за счет констрикции сосудов и повышения реабсорбции натрия и воды в почках. Удовлетворительный уровень почечной перфузии и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) поддерживается даже при значительном снижении артериального давления (до 60—80 мм рт. ст.) за счет компенсаторных механизмов, включающих вазодилатацию

афферентной артериолы (вызывается местным рефлексом со стенки сосуда, приводящим к усилению синтеза простагландинов, калликрейна и, возможно, NO в почках), а также селективную вазоконстрикцию выносящей артериолы, вызываемую ангиотензином II. Однако ОПН может развиваться и при более низкой степени гипоперфузии у пациентов с измененными микрососудами почек (гипертоническая нефропатия, диабетический нефросклероз). Некоторые лекарственные препараты также могут нарушать адаптационные механизмы и усугубить гипоперфузию почек. В первую очередь это относится к нестероидным и противовоспалительным средствам и ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), которые блокируют синтез простагландинов и ангиотензина II. Ингибиторы АПФ вызывают ОПН у пациентов с билатеральным стенозом почечных артерий, поскольку в данной ситуации высокий уровень ангиотензина II способствует адекватной СКФ через повышение системного артериального давления и гидростатического давления в капиллярах клубочков (за счет селективной вазоконстрикции выносящей артериолы).

Ишемическая ОПН отличается от прerenальной ОПН более тяжелой гипоперфузией, которая приводит к поражению паренхиматозных клеток (особенно эпителия канальцев). В этом случае ОПН не претерпевает обратного развития после восстановления кровотока. Быстро наступившая ишемия может привести к билатеральному кортикальному некрозу и необратимой потере почечной функции. В течении ишемической ОПН можно выделить следующие фазы.

1. Начальная (часы или дни). СКФ падает вследствие нарушения почечного кровотока и снижения фильтрационного давления в клубочке. Нарушается целостность эпителия канальцев, имеет место обратный ток гломерулярного фильтрата. Наиболее чувствительными участками нефрона к ишемии являются терминальная часть проксимального сегмента (*pars recta*) и восходящий отдел петли Генле. Оба сегмента высокоактивны в отношении АТФ-зависимого транспорта растворимых веществ и потребления кислорода. Данная стадия легко обратима при восстановлении почечного кровотока.

2. Стадия клинических проявлений (1—2 нед). СКФ стабилизируется на своих нижних границах (5—10 мл/мин), значительно снижается экскреция мочевины и возникают уремические осложнения. Имеют место постоянная внутривисочечная вазоконстрикция и ишемия мозгового слоя вследствие воздействия вазоактивных медиаторов, высвобождающихся из поврежденных эпителиальных клеток (высвобож-

дение эндотелина, снижение продукции NO). Происходит накопление биохимически активных веществ и свободных радикалов, которые обуславливают повторное повреждение при реперфузии.

3. Фаза выздоровления. Происходит восстановление почечных функций вследствие регенерации паренхиматозных клеток почки.

Нефротоксическая ОПН может быть следствием как токсинов экзогенного происхождения (лекарственные вещества, рентгеноконтрастные средства и др.), так и эндотоксинов (гемоглобин, миоглобин, мочевая кислота). Почки особо чувствительны к токсическому поражению, вследствие ее богатого кровообращения, накопления в ней токсинов (поскольку почка является органом, обеспечивающим выведение токсинов) и их концентрирования в интерстиции в результате работы противоточно-множительной системы. В повреждении почки имеют значение три механизма: внутривисцеральная вазоконстрикция, прямое токсическое воздействие на эпителий канальцев и обструкция канальцев. Причем роль каждого из перечисленных патофизиологических механизмов — различная при воздействии разных факторов. Так, например, внутривисцеральная вазоконстрикция играет ведущую роль при ОПН, вследствие воздействия циклоспорина, рентгеноконтрастных веществ, при гемоглобинурии. Прямое токсическое влияние на эпителий канальцев доминирует при воздействии антибиотиков (аминогликозиды, амфотерицин В) и противоопухолевых препаратов (цисплатин, циклофосфамид). Канальцевая обструкция имеет место при повреждении легкими цепями иммуноглобулинов (при миеломной болезни), мочевой кислотой, ацикловиром [24].

Гипотония, помимо того, что она вызывает падение почечного кровотока, приводит к снижению гидростатического давления в капиллярной сети клубочков. Поскольку это давление — основная движущая сила фильтрации в клубочке, то, соответственно, падает и СКФ. При нефротическом синдроме гипоальбуминемия приводит к падению онкотического давления плазмы крови и перемещению жидкости из внутрисосудистого русла в интерстициальное пространство. При циррозе печени, вследствие повышения давления в портальной вене, происходит секвестрация объема брыжеечной сосудистой системы и накопление жидкости в полости брюшины.

Конечным патогенетическим путем ОПН как ишемического, так и нефротоксического происхождения является повреждение клетки почечного канальца (острый некроз канальцев). Поэтому термины «острый некроз канальцев» и «острая почечная недостаточность» на почве

ишемического и нефротоксического происхождения могут применяться как синонимы.

Прогрессирующее повреждение эпителия канальцев вызывает развитие патологических повреждений на уровне нефрона, приводящих в конечном итоге к недостаточности почечной экскреции. Такими изменениями являются закупорка канальца и обратный выход клубочкового фильтрата через поврежденный канальцевый эпителий.

Почти половина клинических проявлений ОПН возникают после хирургических операций. Наиболее часто ОПН возникает при операциях по поводу аневризмы аорты, на открытом сердце, на желчных протоках.

Причинами нефротоксической ОПН могут быть четыре основные группы веществ:

- 1) антибиотики (аминогликозиды, амфотерицин В);
- 2) тяжелые металлы;
- 3) рентгеноконтрастные вещества;
- 4) эндогенные токсины (миоглобин, гемоглобин, легкие цепи иммуноглобулинов).

Аминогликозиды выводятся, главным образом, почками и при этом накапливаются в их коре. Они вызывают острый канальцевый некроз исключительно в проксимальном сегменте нефрона. Хорошо известно, что аминогликозиды вызывают развитие ОПН неолитоурического типа.

Снижение эффективной СКФ и повышение креатинина крови обычно не проявляется раньше, чем через 5—7 дней лечения аминогликозидами.

Причинами постренальной ОПН могут быть:

- 1) почечная колика: камень, уретролоханочное сращение;
- 2) мочеточник: лимфома, новообразование, камень, стриктура;
- 3) уретра и шейка мочевого пузыря: новообразование предстательной железы и мочевого пузыря, нейрогенный мочевой пузырь, камень [9].

W.Druml [33] в патофизиологии ОПН выделяет три аспекта.

1. При ОПН нарушается ауторегуляция почечного кровотока. Даже при возможности быстрого восстановления объемного кровотока почечные сосуды не способны компенсировать нарушение системной гемодинамики и обеспечить адекватный кровоток. Это усугубляется вазоактивными препаратами (как вазоконстрикторами, так и вазодилаторами). Вследствие нарушения ауторегуляции любое изменение системного артериального давления (за счет гидратации или при проведении гемодиализа) приводит к снижению почечной перфузии и может вызвать повторное повреждение канальцев.

2. Главный показатель потребления кислорода почкой — это степень концентрирования мочи. Уменьшение интенсивности концентрирования является наиболее эффективным способом предупреждения повреждения мозгового вещества. Это мнение разделяют M. Brezis, S. Rosen [27].

3. При многих формах ОПН наблюдаются системная вазодилатация и внутривисцеральная вазоконстрикция. Особенно важно это при сепсисе, синдроме полиорганной недостаточности, печеночной недостаточности [54]. Введение вазоконстрикторных препаратов, таких как катехоламины или орнипрессин, рефлекторно снимает симпатический тонус и приводит к парадоксальной вазодилатации сосудов почки и улучшению почечной функции [65].

Несмотря на то, что патогенез ОПН при введении рентгеноконтрастных веществ не вполне ясен, очевидно, что ОПН является следствием ишемии мозгового вещества на фоне снижения почечного кровотока за счет вазоконстрикции почечных сосудов [43].

Потенциальная обратимость ОПН является результатом регенеративной способности выживших клеток почечного эпителия. Участки некроза замещаются новыми функционирующими клетками. Функция почек может возвращаться к нормальному или почти нормальному базисному уровню [9].

Как уже указывалось выше, некроз канальцевого эпителия доходит до базальной мембраны. Сама мембрана сохраняется, и от нее начинается регенерация новых клеток при выходе из состояния ОПН. Нарушение базальной мембраны делает невозможным полное восстановление функции почки после ОПН [4].

В развитии ОПН A. R. Nissenson [13] выделяет 4 фактора:

- 1) снижение проницаемости сосудов клубочка;
- 2) обструкция канальцев;
- 3) обратный ток гломерулярного фильтрата;
- 4) интрависцеральная вазоконстрикция.

Точный механизм снижения проницаемости сосудов клубочка не известен, но, по-видимому, в основе этого феномена лежит набухание клеток эндотелия, особенно в ответ на ишемическое повреждение. Это мнение поддерживают J. H. Stein, M. D. Lifschitz [71].

Наиболее чувствительными к токсическим и ишемическим повреждениям являются клетки pars recta проксимального канальца с образованием некроза, тогда как клетки вышерасположенных отделов остаются интактными [75]. Данные экспериментальных работ M. Brezis и соавт. [28] о том, что в наибольшей степени подвергаются острому некрозу канальцев клет-

ки восходящей части петли Генле, не были подтверждены в последующих работах. Так, A. Bayati и соавт. [17] считают, что после повреждения происходит слушивание клеточного детрита в просвет канальцев, где он смешивается с внутриканальцевым белком и образует цилиндры, которые обтурируют просвет канальца, вследствие чего повышается внутриканальцевое давление, цифры которого могут превысить цифры гидростатического давления в капиллярах клубочка. Если это происходит, то фильтрация прекращается. Если внутриканальцевое давление продолжает расти, то это приводит к выходу содержимого канальца в интерстиций через поврежденный эпителий канальцев.

W. Zieberthal [78] предполагает, что, несмотря на то, что термин «некроз канальцев» широко используется, очевидно, что повреждение в ответ на ишемическое или токсическое воздействие носит чаще сублетальный характер, хотя летальные повреждения также имеют место.

Сублетальные повреждения проявляются:

- 1) клеточной дисфункцией — нарушением полярности клеток (перемещение Na, K-АТФазы на апикальную поверхность клетки). Нарушением контакта почечного эпителия с подлежащим матриксом. Слушиванием клеток с базальной мембраны. Патологической агрегацией слушенных клеток в просвете канальца;
- 2) нарушением экскреции ионов;
- 3) клеточной дедифференцировкой.

Летальные повреждения могут быть представлены некрозом и апоптозом. Последний представляет собой упорядоченную форму гибели клетки, выражающуюся в уменьшении объема клетки и конденсации ядра. Клетка распадается на маленькие фрагменты, которые фагоцитируются макрофагами. Большое значение приобретают фармакологические разработки средств, способных ингибировать апоптоз.

Гемодинамические нарушения. Эксперименты на животных, также как и исследования пациентов в манифестную фазу ОПН, показали, что имеет место значительное снижение кровотока в почке, достигающее, по некоторым публикациям, только 50% от должного. Однако многие клиницисты не считают, что это имеет особое патофизиологическое значение, поскольку увеличение кровотока путем инфузионной терапии или фармакологических средств мало влияет на течение ОПН. Однако, по последним данным, нарушение внутривисцерального кровотока, особенно в зоне наружного мозгового вещества, играет значительную роль в развитии ОПН [27]. Постоянная гипоксия мозгового слоя приводит к усугублению течения ОПН и, как считается в настоящее время, обусловлена двумя независимыми друг от друга причинами:

закупоркой сосудов мозгового слоя и внутрипочечной вазоконстрикцией.

Нарушение проходимости сосудов. Многочисленные исследования показали, что капилляры мозгового слоя обтурированы эритроцитарными, лимфоцитарными, тромбоцитарными тромбами [42]. Ишемия во всех органах, в том числе и в почках, активирует выработку цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют лейкоциты и адгезивные молекулы, усиливают экспрессию рецепторов к ним на эндотелиальных клетках [23]. Активированные лейкоциты приводят к повреждению, вследствие высвобождения вазоконстрикторов и прямого повреждающего действия на эндотелий. К вазоконстрикторам относятся различные лейкотриены и тромбоксаны [49]. Прямое повреждающее действие обусловлено усилением выработки эндотелина и уменьшением продукции NO, который ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию [36].

Внутрипочечная вазоконстрикция. Большое значение в патогенезе ОПН имеет не только повреждение эпителия канальцев, но и эндотелия сосудов. При повреждении эндотелия сосудов нарушается баланс между выработкой эндотелина и NO в сторону увеличения выработки эндотелина, что значительно усиливает вазоконстрикцию. Имеются данные, что при повреждении почки вырабатывается эндогенный эндотелин I (самый мощный из всех известных эндотелинов), который способен стимулировать собственную продукцию даже после устранения инициирующего повреждающего фактора [45].

По данным T.J.Burke [29], после воздействия рентгеноконтрастного вещества имеет место повышение продукции как эндотелина, так и NO. В зависимости от того синтез какого вещества будет превалировать у данного конкретного пациента, будет иметь место или ОПН, или ее отсутствие после названной диагностической манипуляции. Известно, что у пациентов с хроническими заболеваниями сосудов, например, при сахарном диабете, имеет место низкая продукция NO в ответ на введение рентгеноконтраста и это обуславливает большую вероятность развития ОПН после данного исследования [29].

ДИАГНОСТИКА ОПН

Поскольку преренальная ОПН протекает в условиях, когда почки сами по себе здоровы, анализ мочи обычно нормален, за исключением повышенного числа гиалиновых цилиндров. Большое значение в диагностике данной формы ОПН имеют изменения биохимических показателей мочи. Почка отвечает на сниженную перфузию интенсивной реабсорбцией солей и

воды для сохранения объема циркулирующей крови. Повышенная реабсорбция натрия в почке является результатом гиперальдостеронизма, изменениями гемодинамики почки и повышением симпатического тонуса. Повышенная реабсорбция воды связана с гиповолемической стимуляцией выведения антидиуретического гормона. Соответственно, содержание натрия и воды в моче относительно снижено. Концентрация натрия в моче ниже, чем 10 ммоль/л, экскретируемая фракция натрия (EFNa) — меньше 1% и осмоляльность мочи выше, чем 450 мосм/кг воды. Кроме того, у этих больных отношение азота мочевины крови к креатинину крови обычно выше, чем 20:1 (в норме это отношение равно 10:1), так как реабсорбция мочевины в почке пассивно связана с реабсорбцией натрия.

Осадок мочи в ранней фазе острого некроза канальцев обычно содержит клетки почечных канальцев, а также зернистые и эпителиальные цилиндры. Поскольку функция канальца нарушена, то способность почки сохранять натрий и концентрировать мочу уменьшена, осмоляльность мочи меньше, чем 450 мосм/кг воды, концентрация натрия в моче больше 10 ммоль/л, EFNa > 1%. У больных с ОПН, вызванной рентгеноконтрастными агентами, величина EFNa может быть меньше 1% даже при остром некрозе канальцев. Причина этого явления неизвестна [9].

Преренальная ОПН должна быть заподозрена, когда повышается уровень сывороточного креатинина у пациентов, имевших в прошлом или в настоящее время истинную гиповолемию (кровотечения, рвота, диарея, ожоги), либо снижение эффективного объема артериальной крови (сердечно-сосудистая недостаточность, нефротический синдром, цирроз печени). Классические показатели мочи отражают влияние норадреналина, ангиотензина II, вазопрессина и снижение скорости движения канальцевой жидкости на реабсорбцию натрия и воды и включают: повышение концентрации мочи (относительная плотность более 1,018; осмоляльность больше 500 мосм/кг воды); снижение концентрации натрия в моче (<10 ммоль/л) и EFNa (<1%). В мочевом осадке содержатся гиалиновые цилиндры. Отличительным признаком преренальной ОПН от ренальной ОПН является то, что в первом случае при восстановлении почечной перфузии восстанавливается СКФ.

При ренальной ОПН моча изоосмотична плазме крови (осмоляльность — 300 мосм/кг воды), концентрация натрия в моче — более 20 ммоль/л, EFNa > 1%. Эти биохимические изменения отражают нарушение способности поврежденных эпителиальных клеток канальцев к ответу на воздействие норадреналина, ангио-

тензина II, вазопрессина. В мочевом осадке — цилиндры из эпителиальных клеток или клеточного детрита.

Между преренальной и ишемической формой ОПН существует так называемый «промежуточный синдром», характеризующийся не-олигоурической ишемической ОПН: зернистые или эпителиальные цилиндры в мочевом осадке, низкая концентрация натрия в моче и $EFNa$, укороченная фаза клинических проявлений и благоприятный прогноз. Таким образом, промежуточный синдром представляет собой легкую форму ОПН и требует немедленной терапии у лиц группы риска [1].

Геморенальный коэффициент — соотношение креатинина мочи к креатинину крови, если он больше 30:1, то следует думать о преренальной ОПН, если меньше 30:1, вероятна ренальная форма ОПН [2].

При преренальной форме ОПН содержание в моче Na и Cl снижено, а отношение креатинина мочи к креатинину плазмы крови повышено, что свидетельствует об относительно сохранной концентрационной способности почек. Обратное соотношение наблюдается при ренальной ОПН. Показатель $EFNa$ меньше 1% менее характерен для преренальной ОПН, 2% — для ренальной ОПН [14].

ОПН — внезапное длительное снижение СКФ, сопровождающееся анемией и уменьшением выделения мочи (олигурия или реже анурия). При постановке диагноза является ошибкой ориентироваться на какой-то один параметр: объем выделяемой жидкости, уровень азота мочевины крови или креатинина. Азот мочевины крови может повышаться при кровотечениях из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), усиленном катаболизме (инфекция, послеоперационное состояние), снижении скорости тока мочи, уменьшении объема циркулирующей крови (ОЦК), при назначении некоторых лекарственных препаратов (кортикостероиды, тетрациклин). Уровень креатинина может быть высоким у лиц с большой мышечной массой или после острого повреждения мышечной ткани. У пациентов с хронической сердечной недостаточностью или нефротическим синдромом, получающих низкосолевую диету, у больных с циррозом печени или асцитом, получающих низкобелковую диету, может иметь место выделение 200—400 мл мочи в сутки при отсутствии ОПН.

ОПН характеризуется внезапным началом, чаще незначительными находками при физикальном обследовании, неизменными или увеличенными размерами почек, отсутствием признаков почечной анемии и нарушений в костной системе. При ХПН имеют место постепенное начало, бледные, пигментированные

кожные покровы, наличие периферической нейропатии, задержки роста у детей и деформации скелета. Почки уменьшены в размерах, лабораторно определяется почечная анемия и ее биохимические показатели [62].

Таким образом, в дифференциальной диагностике преренальной и ренальной острой почечной недостаточности большое значение имеет показатель $EFNa = UNa/PNa \times PCr/UCr \times 100$. В случае преренальной ОПН имеют место низкая $EFNa$ и высокая осмоляльность мочи. Это обусловлено тем, что при преренальной ОПН снижается перфузия почек, но функция канальцев не нарушена. В результате идет активная реабсорбция Na и воды из первичного фильтра-та [81, 82].

H.R.Brady, G.G.Singer приводят схему дифференциальной диагностики форм ОПН (табл. 2) [22].

ПРОФИЛАКТИКА ОПН

Частота возникновения острого некроза канальцев может быть снижена при условии тщательного мониторинга за системной гемодинамикой и контроля выбора и дозы нефротоксических препаратов у пациентов из группы риска. Некоторые исследования по применению в профилактических целях вазодилаторов, таких как допамин (в малых дозах), кальциевые блокаторы и диуретиков (манитол, фуросемид, этакриновая кислота) показали их неэффективность в предотвращении развития как постишемического, так и нефротоксического острого некроза канальцев [24].

Терапевтический эффект допамина бесспорен при преренальной ОПН [72].

Низкие дозы допамина [1—3 мкг/(кг·мин)] вызывают селективную вазодилатацию приносящей артериолы, повышение скорости клубочковой фильтрации, увеличение диуреза и натрийуреза. Поэтому допамин продолжают широко применять для профилактики ОПН, несмотря на то, что клинический эффект от применения допамина не был однозначно доказан. Авторы, которые высказываются в пользу применения допамина при ОПН в профилактических целях, отмечают, что, если вследствие введения препарата повышается только диурез, то это полезно для больного, у которого не наблюдался эффект на диуретики. Однако использование допамина не всегда безопасно, так как он может усугубить ишемию почек [48].

Снижение нефротоксичности аминогликозидов без изменения их антибактериальной активности наблюдается в случае их однократно-го за сутки назначения [63].

Допамин увеличивает скорость почечного кровотока, экскрецию натрия и клиренс креа-

Таблица 2

Схема дифференциальной диагностики форм ОПН

Форма ОПН	Причины возникновения	Анализ мочи	Примечание
Преренальная	Гиповолемия: потеря жидкости через кожу, ЖКТ Сердечно-сосудистая недостаточность: недостаточный сердечный выброс, коллапс, шок, травма, операция	Гиалиновые цилиндры EFNa <1% Концентрация Na в моче меньше 10 ммоль/л Относительная плотность мочи больше 1018	Жажда, тахикардия, снижение массы тела больного, сухие слизистые оболочки, ортостатический коллапс. При своевременном восстановлении перфузии — предотвращение ОПН. При длительном воздействии развивается канальцевый некроз
Ренальная	Острый некроз канальцев: ишемия	Зернистые цилиндры EFNa >1% Концентрация Na в моче больше 20 ммоль/л Относительная плотность мочи — 1010	Кровопотеря, обширные хирургические вмешательства, ожоги
	экзотоксины	- "	Прием нефротоксических антибиотиков, противоопухолевых препаратов, сепсис, ХПН
	эндотоксины	В супернатанте мочи — гемоглобин	Рабдомиолиз, гемолиз
	Кортикальные повреждения: гломерулонефрит, системный васкулит	Зернистые цилиндры Эритроциты Массивная протеинурия Олигоанурия	В анамнезе — недавняя инфекция, артралгия В крови — повышение уровня C ₃ -комплемента, антитела к базальной мембране, антинуклеарный фактор
	тромбозомболия почечной артерии	Протеинурия Олигоанурия	В анамнезе — фибрилляция предсердий, болевой синдром. Почечная ангиография
	Интерстициальные повреждения: интерстициальный нефрит (аллергический, постинфекционный)	Цилиндры Эозинофилия Протеинурия	Прием лекарственных препаратов, инфекция. Лихорадка, сыпь Эозинофилия крови
	острый пиелонефрит	Лейкоцитурия Бактериурия Протеинурия	Лихорадка, болевой синдром Посев мочи
Постренальная	Внутрипочечная обструкция	Опухолевые клетки в мочевом осадке Кристаллы оксалатов Лекарственные препараты в мочевом осадке	Некроз опухоли (недавняя химиотерапия) Отравление этиленгликолем Прием лекарственных препаратов (сульфаниламиды, метатрексат)
	Внепочечная обструкция: мочекаменная болезнь, опухоли мочеточников, органов малого таза, фиброз забрюшинного пространства (болезнь Ормонда)	Гематурия Цилиндров нет Протеинурии нет	В анамнезе — приступы почечной колики, указание на опухоль, чередование анурии с полиурией. Специфическая симптоматика со стороны органов малого таза. Сонография, экскреторная урография

тинина вне зависимости от кардиальных эффектов. Низкие дозы препарата снижают сопротивление почечных сосудов и общего периферического сопротивления, угнетают секрецию альдостерона и обладают синергизмом с натрий-уретическим фактором. За счет способности вызывать вазодилатацию сосудов почки допамин является эффективным препаратом для поддержания почечной функции при про-

ведении сложных оперативных вмешательств и рентгеноконтрастных исследований [31].

Тщательный мониторинг внутрисосудистого объема способствует предотвращению развития нефропатии, обусловленной введением рентгеноконтрастных веществ, даже у пациентов с инсулинзависимым сахарным диабетом и ХПН [60].

Введение 0,45% солевого раствора за 12 ч до проведения рентгеноконтрастного исследования

предотвращало развития ОПН. Введение 25 г маннитола в/в за 60 мин до исследования или 80 мг фуросемида за 30 мин до исследования не приводило к подобному эффекту. Причины этого не ясны. Возможно, фуросемид вызывает нарушение почечной гемодинамики и усугубляет действие рентгеноконтрастного вещества. Снижение сосудистого сопротивления в корковом слое приводит к оттоку крови из мозгового слоя и, таким образом, к вазоконстрикторному действию рентгеноконтрастного препарата присоединяется резкое снижение P_{CO_2} в нефронах мозгового вещества, что усугубляет ишемию [70].

В случае, когда в лечении пациентов с факторами риска развития ОПН необходимо применять потенциально нефротоксические вещества, в целях профилактики целесообразны следующие мероприятия.

1. Назначать возможно минимальные дозы.
2. Следить за поддержанием показателей крови на нормальном уровне.
3. Исключить назначение препаратов, которые могут потенцировать действие нефротоксина.
4. Поддерживать эуволемическое состояние.
5. Следить за уровнем сывороточного креатинина. Раннее выявление повышения креатинина крови и своевременная коррекция этого нарушения позволяют снизить частоту развития тяжелой ОПН с 7,5 до 3,4%.

Многочисленные исследования показали, что повышение ОЦК и поддержание скорости тока мочи на высоком уровне является хорошей профилактикой развития ОПН. Наблюдается 100% эффект от повышения ОЦК в предупреждении рентгеноконтрастно-индуцированной ОПН.

Хороший эффект от повышения ОЦК наблюдается в следующих случаях:

- 1) нефротоксины: цисплатина, амфотеррицин В, рентгеноконтрастные препараты;
- 2) пигментурия: гемоглобинурия, миоглобинурия;
- 3) кристаллурия: кристаллы мочевой кислоты, ацикловир, метатрексат, сульфаниламиды. Повышение ОЦК при кристаллурии более эффективно, чем ощелачивание мочи;
- 4) ишемия: шок, обширные хирургические вмешательства, тяжелая травма.

Обсуждается вопрос об эффективности введения с профилактической целью низких доз допамина и предсердного натрийуретического фактора (в/в). Авторы отмечают в ряде случаев низкую эффективность протективного действия допамина. Наблюдается хороший эффект от назначения Са-блокаторов, применение 20 мг нифедипина per os или 100 мг сублингвально предотвращает уменьшение почечного кровотока и снижение СКФ при введении рентгеноконтрастных веществ.

Остается открытым вопрос о нефротоксическом действии диуретиков. Имеются данные, что применение фуросемида при проведении рентгеноконтрастного исследования лишь наоборот усиливает нефротоксичность рентгеноконтраста. То же самое касается применения маннитола [14].

КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОПН

Анализ современной литературы свидетельствует о постоянстве точки зрения на необходимость раннего начала коррекции нарушений гомеостаза при ОПН с целью профилактики ее прогрессирования. Так, R.J.Anderson [14] подтверждает принципы, положенные им в основу терапии ОПН в 1985 г. Согласно R.J.Anderson, при лечении ОПН последовательно решаются следующие вопросы:

- 1) можно ли ликвидировать преренальную и постренальную ОПН путем устранения причин ее возникновения?
- 2) при невозможности п. 1 — необходимо обеспечить эуволемическое состояние и нормализовать сердечный выброс;
- 3) при соблюдении п. 2 и отсутствия эффекта целесообразно назначение диуретиков и почечных вазодилататоров;
- 4) соблюдение адекватного парентерального питания.

H.R.Brady, G.G.Singer [24] считают, что преренальная ОПН быстро корректируется при восстановлении почечного кровотока и фильтрационного давления. Состав растворов для инфузионной терапии зависит от источника потери жидкости. Гиповолемия, вследствие тяжелой геморрагии, обычно восполняется эритроцитарной массой, в то время как физиологический раствор применяется при потере плазмы. Жидкость, теряемая с мочой и через ЖКТ, всегда гипотонична, и для заместительной терапии обычно применяются гипотонические растворы, такие как 0,45% солевой раствор или 5% раствор декстрозы. В течение 30 мин обычно вводят 500—1000 мл жидкости в/в, затем в зависимости от клиники: АД, ЧСС, уровня венозного давления в яремной вене. А.Ю.Николаев, Ю.С.Милованов [8] полагают, что в случае преренальной ОПН важно направить усилия на устранение факторов, вызвавших острую сосудистую недостаточность или гиповолемию, отменить лекарства, индуцирующие преренальную ОПН (нестероидные противовоспалительные препараты, ингибиторы АПФ, сандиммун). Для выведения из шока и восполнения ОЦК используют введение больших доз стероидов, декстраны (полиглюкин, реополиглюкин), плазму крови, раствор альбумина. При кровопотере переливают эритроцитарную массу. При

гипонатриемии и дегидратации вводят внутривенно солевые растворы. Только после стабилизации АД и восполнения внутрисосудистого русла рекомендуют переходить на длительное (6—24 ч) внутривенное введение фуросемида и допамина, что позволяет уменьшить почечную афферентную вазоконстрикцию.

Целью терапии ренальной ОПН являются восстановление почечного кровотока для предупреждения и лечения острого некроза канальцев, максимальное уменьшение повреждения эпителиальных клеток канальцев, ликвидация внутрипочечной обструкции и стимуляция регенерации эпителиальных клеток [24].

На ранней стадии ренальной ОПН, в первые 2—3 сут развития острого канальцевого некроза, при отсутствии полной анурии и гиперкатаболизма также оправдана попытка консервативной терапии. О ее эффективности свидетельствует факт увеличения диуреза с ежедневной потерей массы тела на 0,25—0,5 кг. При отсутствии эффекта от консервативной терапии некатаболической ОПН переходят к активным диализным методам лечения. Продолжение консервативной терапии более 2—3 сут бесперспективно и опасно ввиду увеличения риска осложнений от применения больших доз фуросемида и маннитола [8].

При постренальной ОПН: инфравезикальная обструкция устраняется с помощью трансуретрального катетера или эпицистостомии. При обструкции мочеоттока производят чрескожную катетеризацию почечной лоханки. У большинства пациентов через несколько дней после устранения обструкции нормализуется диурез, однако, у 5% — развивается соледефицитное состояние, требующее инфузионной терапии для поддержания артериального давления и СКФ [24].

Главная задача лечения постренальной ОПН заключается в устранении обструкции — в восстановлении нормального пассажа мочи. В большинстве случаев после этого постренальная ОПН быстро ликвидируется [8].

За последнее время испытано множество препаратов с наличием эффекта ослабления повреждающего действия и ускорения процесса восстановления у пациентов с ишемической или нефротоксической ОПН. Исследования включали возможность повышения почечного кровотока (низкие дозы допамина, предсердный натрийуретический фактор, простагландины), устранение внутрипочечной обструкции (маннитол, петлевые диуретики), снижение потребности в кислороде клеток канальцев за счет ингибирования активного транспорта растворимых веществ (петлевые диуретики), предотвращения накопления внутриклеточного кальция (блокаторы каль-

циевых каналов), стимуляции регенерации канальцевого эпителия (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста). Эффект некоторых из перечисленных препаратов был показан в эксперименте, но не подтвердился в клинической практике [24].

Внутривенное введение фуросемида в дозе 1,5—6,0 мг/кг каждые 4 ч приводило к более быстрой нормализации диуреза (>1500 мл/сут). Большие дозы фуросемида (>250 мг/ч в течение 6—8 ч) приводят к возникновению побочных эффектов: головокружение, острое снижение слуха [50].

На факт ототоксичности фуросемида указывают С.А.Quick и соавт. [64].

Действия, направленные на оптимизацию снабжения почки кислородом, должны включать не только поддержание адекватной перфузии, но и снижение потребности клеток канальцев в кислороде за счет уменьшения реабсорбции натрия, которая является наиболее энергоемким процессом. Есть мнение, что постоянное введение малых доз фуросемина обеспечивает снабжение ткани почки кислородом в условиях его недостатка. Однако данный эффект может нивелироваться за счет компенсаторной гиперреабсорбции натрия в дистальных канальцах. Обеспечение «покоя» клеткам имеет большое значение в уменьшении повреждения клеток. Естественно, что это может быть достигнуто только у пациентов с сохранным диурезом [34].

Максимально эффективные дозы петлевых диуретиков повышают фракционную экскрецию натрия и хлора на 20—30%. Это наблюдается при введении 200 мг в/в фуросемида или 100 мг в/в торасемида [26].

Назначение высоких доз петлевых диуретиков может вызвать такие тяжелые осложнения, как гипокалемия, гипокальциемия, гипомагниемия [66].

Целесообразность применения маннитола или фуросемида для лечения ОНК неоднозначна. Нет убедительных доказательств того, что эти препараты способны нормализовать ОНК, если он уже развился. Их применение у отдельных больных может привести олигурическую форму ОПН в неолигурическую [9].

Тиазидовые диуретики действуют на дистальные канальцы. Блокада реабсорбции натрия в дистальных канальцах приводит к угнетению компенсаторного равновесия реабсорбции натрия при действии петлевых диуретиков. На фоне приема петлевых диуретиков через несколько часов после прекращения их действия развивается так называемый феномен отдачи — компенсаторное увеличение реабсорбции натрия и развитие антидиуреза (т. е. снижение экскреции натрия ниже базисного уровня). Ти-

азидовые диуретики препятствуют развитию феномена отдачи вследствие их более длительного действия, что обеспечивает пролонгирование натрийуреза. Поэтому целесообразно применять комбинацию петлевых и тиазидовых диуретиков. Доказано, что препараты не влияют на фармакокинетику друг друга [38]. Комбинация петлевых (торасемид) и тиазидовых (бутизид) диуретиков помогает предотвращать развитие устойчивости к терапевтическим дозам петлевых диуретиков, которая часто возникает при почечной недостаточности [25].

У пациентов, которые получали стандартные дозы торасемида и бутизида (50 мг в/в и 20 мг в/в, соответственно), содержание калия и магния плазмы не изменялось по сравнению со сдвигами, обусловленными назначением только торасемида. Экскреция кальция была существенно снижена, что авторы со ссылкой на C.S.Wilcox [77] объясняют антикальцийуретическим действием тиазидовых диуретиков [38].

Есть данные, что в олигурическую фазу ОПН в случае высокого уровня EFNa и высоких значений отношения осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы (U/P) имеет место хороший ответ на петлевые диуретики, маннитол и(или) допамин [12].

В настоящее время в клинической практике широко применяется назначение допамина в «почечных» дозах, несмотря на то, что их клинический эффект не был доказан. Тем не менее допамин обладает способностью увеличивать почечную перфузию при заболеваниях, сопровождающихся повышением сопротивления сосудов почки, и в данном случае его применение может быть рекомендовано даже при развившейся ОПН [38]. Допамин, также как фуросемид, может способствовать поддержанию не-олигурической формы ОПН, но он должен быть тотчас отменен, если не дает эффекта [34].

Исследование применения факторов роста и особенно инсулиноподобного фактора I у животных показало улучшение почечных функций, угнетение гиперкатаболизма и восстановление азотистого баланса [32]. Но клиническое применение этих факторов не подтвердило эффективности данных препаратов. Также не было доказано положительное влияние на течение ОПН блокаторов кальциевых каналов [34].

R.J.Anderson, R.W.Schrier [14] приводят схему консервативной терапии ОПН.

1. Поддержание эуволемического состояния.

2. Обеспечение отделения мочи, если имеется олигурия. Показано, что назначение петлевых диуретиков дает эффект в том случае, если отсутствуют нарушения функции канальцев (отражением этого является низкое содержание Na в моче, низкая EFNa, увеличение соотноше-

ния осмоляльности мочи к осмоляльности плазмы крови). Низкие дозы допамина внутривенно усиливают действие петлевых диуретиков и способствуют переходу олигурической ОПН в неолигурическую. Имеются данные о том, что комбинация внутривенного введения натрийуретического фактора и диуретиков эффективна в отношении снижения необходимости проведения гемодиализа (25% по сравнению с 52% при изолированном применении диуретиков, $p<0,05$) и снижения летальности с 35 до 17% ($p<0,11$).

3. Адекватное парентеральное питание. Поддержание адекватного водно-электролитного и кислотно-основного баланса.

4. Мониторинг за использованием лекарственных препаратов, минимизация доз. Необходимость контроля обусловлена, во-первых, тем, что нарушено выведение лекарственных веществ через почки; во-вторых, при почечной недостаточности могут нарушаться метаболические процессы в печени. Все это приводит к накоплению лекарственных веществ в организме и увеличению их токсичности.

5. Минимизация проведения инвазивных процедур, вследствие высокого риска возникновения инфекции.

6. Коррекция клинических и биохимических осложнений. Наиболее серьезными осложнениями являются присоединение инфекции, задержка воды в организме и гиперкалиемия.

Для диагностики задержки воды целесообразно выполнять:

- ежедневное измерение массы тела;
- контроль за количеством вводимой и выводимой жидкости;
- рентгенографию грудной клетки (отек легких).

Авторы приводят данные Lowell и соавт., согласно которым летальность у пациентов с прибавкой массы тела более 10%, достигала 32% по сравнению с 10% у пациентов, прибавка массы тела у которых была менее 10%. Ответ на диуретики при ОПН снижен и поэтому при значительной задержке жидкости и возникновении отека легких необходимо прибегать к гемодиализу или ультрафильтрации. Гиперкалиемия связана с выходом калия из клетки и снижением экскреции калия почками. Гиперкалиемия опасна возможностью остановки сердца и асистолии. Резкое (в течение нескольких часов) увеличение концентрации калия до 6,5 мэкв/л и выше всегда сопровождается клиническими проявлениями и изменениями на ЭКГ. Постепенное увеличение концентрации калия (в течение нескольких дней) до тех же значений может не сопровождаться клиническими проявлениями и изменениями на ЭКГ.

Таблица 3

Схема лечения гиперкалиемии при ОПН

Мероприятия	Начало	Продолжительность	Механизм действия
Внутривенное введение кальция (10 мл глюконата Са)	Немедленно	30—60 мин	Увеличение порога потенциала действия
Внутривенное введение бикарбоната натрия (45—90 мэкв/л)	5—10 мин	1—2 ч	Усиление выхода калия в клетку
Внутривенное введение глюкозо-инсулин-бикарбонатной смеси	30—60 мин	2—4 ч	Усиление входа калия в клетку
Албутерол	30—60 мин	2—3 ч	—
Калийобменные смолы	1—4 ч	Несколько часов	Удаление калия
Гемодиализ	2—3 ч		—

Лечение гиперкалиемии предлагается проводить по схеме (табл. 3).

Гиперкалиемия требует немедленной терапии вследствие отрицательного воздействия на работу сердечной мышцы. При незначительной гиперкалиемии необходимы уменьшение калия в диете, коррекция метаболического ацидоза и усиление экскреции калия с мочой при помощи фуросемида. При тяжелой гиперкалиемии обычно применяют инфузию глюкозы и инсулина [14].

В последнее время появились данные, что антагонисты адренорецепторов (сальбутамол) являются эффективными препаратами для лечения гиперкалиемии, вследствие усиления входа калия в клетки. Побочных явлений не наблюдается, за исключением небольшого увеличения ЧСС. Можно считать, что кратковременная внутривенная инъекция сальбутамола является быстрым и эффективным методом лечения гиперкалиемии [46].

В целях коррекции геморрагических осложнений применяют внутривенное введение десмопрессина, криопреципитата, конъюгированные эстрогены (используются при ХПН, данных по ОПН нет).

Гипокальциемия, гиперфосфатемия не требуют специальной терапии. Умеренная гиперурикемия при ОПН редко приводит к осложнениям. В том случае, если концентрация мочевой кислоты превышает 25—30 мг/дл или при невозможности исключить наличие ОПН, вызванной гиперурикемией, требуются проведение гемодиализа и назначение низких доз аллопуринола [14].

АКТИВНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОПН

Строгим показанием для диализа является неспособность контролировать гиперкалиемию с помощью катионообменных смол, в особенности при гиперкатаболических состояниях, когда большое количество внутриклеточного калия выходит во внеклеточное пространство, а также при повышенной нагрузке жидкостью, при уремических осложнениях (перикардит, энцефалопатия). Если у больного имеется олигурия со стойким нарастанием уровня креатинина сыворотки крови — диализ обычно начинают тогда, когда этот уровень достигает 80—100 мг/л [9].

Абсолютными показаниями для гемодиализа являются:

1) признаки уремии (изменения психического статуса, сосудистые звездочки, выпот в перикард или шум трения перикарда);

2) перегрузка объемом;

3) гиперкалиемия;

4) ацидоз, рефрактерный к терапии.

Многие нефрологи считают необходимым проведение гемодиализа при уровне мочевины, который превышает 35 ммоль/л, даже при отсутствии симптомов уремии. Однако многочисленные исследования не подтвердили целесообразность такого «профилактического» гемодиализа [53].

Кроме осложнений со стороны сосудов, неоправданный гемодиализ может усугубить острый некроз канальцев за счет гипотензии и снижения почечной перфузии, тем самым удлиняя период выздоровления. При контакте с диализной мембраной (купрофан, целлюлоза) происходит активация комплемента и циркулирующих лейкоцитов, высвобождение медиаторов, которые могут усилить ишемические повреждения почки [40].

W. Druml [35] ссылается на мнение J.D. Conger [30] и считает, что использование экстракорпоральных методов терапии в ряде случаев может усугубить течение ОПН и вызвать задержку восстановления почечной функции.

1. Применение постоянных методов почечной заместительной терапии позволяет адекватно корректировать явления ОПН, не вызывая значимых изменений показателей гемодинамики.

2. Гемофильтрация и гемодиализация обеспечивают более значимый клиренс креатинина и мочевины, адекватный контроль водно-электролитного баланса в сравнении с перитонеальным диализом.

3. Перитонеальный диализ предпочтителен у пациентов с высоким риском кровотечения.

4. Высокий индекс медиаторов воспаления позволяет рекомендовать применение гемодиализации у больных с синдромом полиорганной недостаточности и сепсисом.

5. Процедура перитонеального диализа проста и доступна в отделении реанимации и не требует сложной аппаратуры [7, 11].

Среди современных методов интенсивной терапии ОПН экстракорпоральная детоксикация занимает ведущее место.

1. Перитонеальный диализ имеет недостатки: низкая скорость удаления жидкости, сравнительно большая потеря белка, возможность развития перитонита.

2. Гемодиализ имеет отрицательные свойства: частые гипотензии, сравнительно высокое удаление низкомолекулярных веществ, высокая стоимость.

3. Гемофильтрация является физиологической процедурой, но не достигается необходимый клиренс креатинина и мочевины.

4. Непрерывная гемодиализация: присутствие диализирующего раствора позволяет молекулам с небольшими размерами путем диффузии проникнуть из крови в диализирующий раствор, в то время как более крупные молекулы сохраняют способность проходить через диализную мембрану путем конвекции с профильтровавшейся жидкостью.

Для проведения процедуры непрерывной гемодиализации существуют два доступа: 1) артериовенозный, который используется при стабильной гемодинамике (среднее АД должно быть не ниже 60—80 мм. рт. ст.), без насоса по крови; 2) вено-венозный при нестабильной гемодинамике (необходим насос по крови).

Используются принципиально новые гемодифильтеры-диализаторы, преимуществами которых является: 1) высокая биологическая совместимость; 2) они совмещают в себе функцию фильтрации, диализации и частично адсорбции, что позволяет расширить спектр удаляемых токсических веществ; 3) минимальное активирование тромбоцитов, что позволяет снизить дозы антикоагулянтов.

Средняя продолжительность функционирования фильтра составляет 48—72 ч. Затруднена диагностика тромбирования фильтра. При тромбировании жидкость продолжает вытекать через выходное отверстие, но она не содержит шлаков и представляет собой тот же диализирующий раствор, который подается на вход фильтра.

ОПН обычно сопровождается гиперфосфатемией, которая корректируется непрерывной гемодиализацией. В тех случаях, когда необходимо удаление больших объемов жидкости, непрерывная гемодиализация не дает адекватной ультрафильтрации из-за встречного давления со стороны диализного раствора [7].

В двух независимых исследованиях было продемонстрировано ускорение восстановления почечной функции у пациентов с олигоуриче-

ской ОПН, у которых использовались биосовместимые диализные мембраны (полиметил, метакрилат, полисульфон), по сравнению с группой больных, где применяли обычные диализные мембраны [41, 68].

Постоянная артериовенозная и вено-венозная гемодиализация целесообразна у пациентов, у которых интермиттирующий гемодиализ не дает адекватного поддержания уровня мочевины и объема жидкости. При артериовенозном доступе ультрафильтрация происходит за счет собственного градиента давления.

Показания к гемодиализу:

- 1) уремическая энцефалопатия;
- 2) перикардит;
- 3) мочевина крови больше 36 ммоль/л;
- 4) креатинин крови больше 0,8 ммоль/л;
- 5) гиперкалиемия больше 6 ммоль/л;
- 6) $\text{HCO}_3^- < 15$ мэкв/л.

Противопоказания к гемодиализу — гемодинамические расстройства.

Причины гипотензии на гемодиализе.

1. Острое снижение осмотического давления плазмы вследствие удаления мочевины.

2. Острое снижение внутрисосудистого объема вследствие избыточной ультрафильтрации [3].

Выбор метода заместительной почечной терапии зависит от конкретной клинической ситуации (перитонеальный диализ предпочтителен у гемодинамически нестабильных пациентов, гемодиализ — после операций на брюшной полости) и от технических возможностей медицинского учреждения.

Перитонеальный диализ проводят с помощью временного интраперитонеального катетера. При гемодиализе используют двухходовой катетер и внутреннюю яремную вену в качестве сосудистого доступа. Яремная вена предпочтительней подключичной, так как реже развиваются стенозы при длительном проведении гемодиализа. Бедренную вену используется только в тех случаях, когда необходимо провести 1—2 сеанса гемодиализа (например, лечение отравлений). Длительное использование нецелесообразно из-за большого риска инфицирования и необходимости иммобилизации пациента.

В качестве диализирующего раствора используется диализный раствор для перитонеального диализа. Новые технологии не могут заменить полностью традиционный гемодиализ, хотя он обладает рядом недостатков:

- 1) необходима иммобилизация пациента;
- 2) необходимо систематическое введение антикоагулянтов;
- 3) катеризация артерии при артериовенозной гемодиализации;
- 4) длительный контакт крови с системой и биосовместимой мембраной.

Менее чем в 5% случаев ОПН требуется переход на хронический гемодиализ. Поэтому при лечении ОПН необходимо избегать травмирования вены левой верхней конечности у правой, так как эта вена может потребоваться для сосудистого доступа при хроническом гемодиализе [24].

Многочисленные исследования постоянных методов заместительной терапии и их влияния на прогноз ОПН до сих пор не показали их более благоприятного действия по сравнению с традиционными методами [74].

Отрицательным моментом использования методов заместительной терапии является необходимость в постоянном применении антикоагулянтов [47].

I.K.Barton и соавт. [16] разделяют взгляд R.M.Nakin [40] о том, что постоянные методы заместительной терапии, такие как перманентная артериовенозная гемодиализация и постоянная вено-венозная гемодиализация, более эффективны по сравнению с традиционными методами в интермиттирующем режиме. Однако указанный автор считает, что, несмотря на то, что длительный контакт крови с диализирующей мембраной вызывает высвобождение биохимически активных веществ, усиливающих катаболизм белков и способствующих развитию «хронической воспалительной реакции», при использовании биосовместимых мембран снижается частота присоединения инфекции и развития септицемии и значительно улучшается течение ОПН.

Было выявлено, что при постоянной гемодиализации осуществляется лучший контроль за уровнем мочевины плазмы и гиперфосфатемией. Кроме того, этот метод не приводит к гемодинамическим расстройствам в отличие от интермиттирующего гемодиализа (гипотония), а также гипергликемии и гипопроteinемии. Кроме того, обеспечиваются лучшие условия для проведения парентерального питания [41].

Адекватный гемодиализ должен обеспечить раннюю коррекцию нарушений кислотно-основного равновесия или предотвращение его расстройств. Если использовать ацетатный буфер, то это может усугубить уже имеющийся ацидоз. Более физиологично использовать бикарбонатный буфер. Тем не менее при интермиттирующем режиме метаболический ацидоз может возникать вновь, поэтому постоянная гемодиализация более эффективна для коррекции метаболических нарушений. Интермиттирующий гемодиализ приводит к гипотонии, при коррекции которой возникает опасность гипергидратации и возникновения отеков (легких, мозга) [18].

ОСЛОЖНЕНИЯ ОПН

При ОПН нарушается способность почек экскретировать Na, K, воду и закислять мочу (секреция ионов водорода). Вследствие этого при ОПН всегда развиваются гиперволемиа, гиперкалиемиа, гипонатриемия, гиперфосфатемия и гипокальциемия, гипермагниемия и метаболический ацидоз. Кроме того, затруднено выведение азотистых продуктов белкового метаболизма и может формироваться уремический синдром. Тяжесть вышеперечисленных нарушений конкурирует со степенью повреждения почки [24].

Повышение внеклеточного объема жидкости имеет место при олигоанурической ОПН и проявляется увеличением венозного давления в яремных венах, отеком легкого, распространенными отеками, асцитом, плевральным и перикардальным выпотом. Гипертензия, если она есть, обычно слабо выражена. Уровень K повышается на 0,5 ммоль/л за сутки при олигоанурической ОПН, так как нарушена экскреция K, который поступает в организм с пищей, с вводимыми калийсодержащими растворами и высвобождается из поврежденных клеток канальцевого эпителия и других клеток (рабдомиолиз, распад опухоли). Гиперкалиемиа усугубляется метаболическим ацидозом, который стимулирует выход калия из клеток.

Гипокальциемия развивается вследствие:

- 1) метастатических отложений фосфата кальция (когда суммарный уровень кальция и фосфатов достигает 5,65 ммоль/л, или 70 мг/л);
- 2) снижения чувствительности костной ткани к действию паратгормона;
- 3) снижения 1,25 дигидрохOLEVИТАМИНА D;
- 4) секвестрации кальция в поврежденных тканях.

Гипокальциемия обычно протекает бессимптомно, возможно, вследствие противоположного влияния ацидоза на нервно-мышечную передачу и обычно не требует лечения, за исключением случаев, когда она является следствием рабдомиолиза, панкреатита, избыточного введения бикарбоната.

Легкая гиперурикемия (<890 мкмоль/л) и гипермагниемия (<1—2 ммоль/л) также не требуют специального лечения.

Значительное повышение мочевой кислоты может стать причиной острой уратной нефропатии.

Одним из тяжелых осложнений ОПН является потеря нутриентов. У большинства пациентов имеется отрицательный азотистый баланс с разрушением до 200 г белка за сутки при выраженном катаболизме. Недостаток питательных веществ может быть следствием анорексии, катаболической природы нарушений, приводящих к

ОПН (сепсис, рабдомиолиз, травма), потери нутриентов при проведении гемодиализа, повышение разрушения и нарушения синтеза мышечных белков протеазами, накапливающимися при ОПН, повышения печеночного глюконеогенеза (который стимулируется токсинами и гормонами: глюкагоном, паратгормоном). Пациенты, находящиеся на гемодиализе, должны получать 1—1,4 г белка/кг массы тела в сутки [24].

Инфекционные осложнения. Присоединение инфекции наблюдается в 50—90% случаев ОПН и является причиной летального исхода в 75% случаев. Не ясно, является ли это следствием нарушения общего иммунитета или повреждения кожно-слизистых барьеров (катетеризация подключичных вен, искусственная вентиляция легких, катетер мочевого пузыря) [24].

Инфекционные осложнения являются основной причиной летальности при ОПН. По данным McMurtey и соавт. (цит. по [14]) 30% всех случаев ОПН осложняются септициемией. Инфекционные осложнения представлены не только септициемией, но и локальными инфекционными процессами.

McMurtey и соавт. публикуют данные о том, что у 74 из 276 пациентов с ОПН имелись инфекционные осложнения: бронхопульмональная инфекция была представлена в 29%, инфекция мочевых путей — в 32%, перитонит — в 22% случаев. В связи с высокой частотой инфекционных осложнений многие пациенты с ОПН получают терапию антибиотиками. Keane и соавт. опубликовали данные об эффективности внутривенного введения иммуноглобулина G у 335 больных с ОПН в качестве дополнительной терапии. При этом значительно снизился уровень летальности до 12% по сравнению с контролем (44%) [14].

Внутренний путь нарушений коагуляции играет роль в сепсис-индуцированной гипотензии и увеличении проницаемости сосудов, но не влияет на процесс образования тромбина [62].

Септициемия как производящий фактор или как осложнение является причиной смерти в 50% случаев [35].

Нарушения в системе гемостаза. Кровотечения на фоне уремии связаны преимущественно с нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном звене. В нарушениях гемостаза также играет роль анемия, так как:

- 1) эритроциты высвобождают аденозиндифосфат (АДФ)-активатор тромбоцитов;

- 2) при анемии изменяются реологические свойства крови, влияющие на транспорт тромбоцитов к месту повреждения сосудистой стенки.

При ОПН имеют место следующие нарушения процесса гемостаза: увеличение синтеза простагландина I_2 и NO эндотелием сосудов

(понижает агрегацию тромбоцитов), синтез дефектного фактора Виллебранда, уменьшение количества специфических адгезивных молекул (GpIb) на поверхности тромбоцитов, уменьшение пула АДФ, функциональные нарушения тромбоцитов (нарушение адгезии и агрегации). Тот факт, что дисфункция тромбоцитов частично корректируется при помощи гемодиализа, дает возможность предположить, что данные эффекты обусловлены накоплением уремических токсинов (еще не идентифицированных).

Несмотря на то, что при ОПН наблюдается тенденция к геморрагическим проявлениям, имеет место усиление процессов коагуляции, особенно у пациентов, получающих гемодиализ. Геморрагические осложнения при ХПН хорошо корректируются гемодиализом. В то же время при ОПН они связаны с основной патологией, являющейся причиной ОПН, и плохо поддаются коррекции гемодиализом. Методами коррекции уремических осложнений являются: ликвидация анемии, терапия десмопрессином, конъюгированными эстрогенами [67].

Внутренний путь активации коагуляции играет весьма незначительную роль в процессе свертывания крови у человека. Он имеет значение как один из компонентов вспомогательной реакции [57].

Анемия часто сопутствует ОПН. По данным Hales и соавт., анемия (гематокрит меньше 35%) наблюдалась у 91% из 56 пациентов с ОПН, причем степень анемии коррелировала с уровнем азота мочевины крови. Причиной анемии являются: кровопотери при оперативных вмешательствах, травмах, кровотечениях из ЖКТ. Высказывается предположение, что анемия связана со снижением уровня эритропоэтина плазмы.

При ОПН имеют место тромбоцитопения, дисфункция тромбоцитов, проявляющаяся в удлинении времени кровотечения. Вследствие этого, геморрагические осложнения наблюдаются у 5—20% больных с ОПН [14].

Анемия при ОПН развивается вследствие гемодилюции, угнетения эритропоэза, гемолиза, кровотечений, уменьшения продолжительности жизни эритроцитов. Иногда имеет место геморрагический диатез легкой степени на фоне тромбоцитопении или тромбоцитопатии.

Желудочно-кишечные кровотечения осложняют течение ОПН в 10—30% случаев. Как правило, это тяжелые кровотечения, обусловленные широким применением H_2 -гистаминоблокаторов в интенсивной терапии [24].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы включают в себя аритмии, инфаркт миокарда, тромбоэмболию

легочной артерии (ТЭЛА). Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы связаны с гиперволеимией, ацидозом, гиперкалиемией [24].

Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы встречаются часто, по данным M.L.Bullock и соавт., в 35% случаев (сердечная недостаточность, аритмии, инфаркт миокарда, остановка сердца). Причиной осложнений являются перегрузка объемом, гипертензия, отек легких. Причина остановки сердца — гиперкалиемия [14].

На фоне анурии развивается уремический синдром, проявляющийся перикардитом, аноксией, рвотой, нервно-психическими нарушениями (ступор, кома, психоз, миоклонус, гиперрефлексия).

Уремические токсины — это мочевины и другие продукты белкового метаболизма, продукты жизнедеятельности бактерий, такие как ароматические амины и скатол и ряд других молекул.

Наличие уремического синдрома является показанием к гемодиализу [24].

Осложнения со стороны дыхательной системы обусловлены: 1) застоем крови в легких (отек легких); 2) присоединением инфекции.

Дыхательная недостаточность, требующая перевода на ИВЛ, чаще возникает при олигурической форме ОПН (48%) по сравнению с не-олигурической формой ОПН (10%) [39].

R.J.Anderson, R.W.Schrier [13] считают, что осложнения ОПН следует дифференцировать от ряда заболеваний, при которых одновременно вовлекаются в процесс почки и легкие: гломерулонефрит, синдром Гудпасчера, системная красная волчанка, гранулематоз Вегенера, криоглобулинемия, саркоидоз, тромбоз почечной вены и эмболия сосудов легких, рак бронха с иммунокомплексным гломерулонефритом.

Осложнения со стороны ЖКТ: 1) аноксия, тошнота, рвота; 2) гастрит, язвенная болезнь; 3) кровотечения из ЖКТ; 4) может быть небольшая гиперамлаземия, вследствие снижения выведения амилазы почками. Необходимо проводить дифференциальный диагноз с панкреатитом [14].

Неврологические осложнения. Неврологические нарушения встречаются в 30—50% случаев и представлены нарушениями сознания (сомнамбулизм, кома), дезориентировкой в пространстве, снижением памяти, миоклонусом [19, 55]. При тяжелой энцефалопатии могут быть транзиторные парезы лицевой мускулатуры и мускулатуры конечностей. За счет нарушений вегетативной нервной системы при ОПН у больных значительно увеличиваются ЧСС и АД, которые возвращаются к норме после восстановления функции почек. На ЭЭГ выявля-

ются характерные для ОПН изменения в виде исчезновения альфа-волн и появления несимметричных медленных волн. Причиной этих изменений, как показали экспериментальные данные, является повышение содержания кальция в коре головного мозга, что может быть связано с высоким уровнем паратиреоидного гормона при ОПН [14].

Эндокринные нарушения

1. Повышение уровня паратиреоидного гормона (ПТГ) в плазме является, по-видимому, следствием гипокальциемии. Одновременное наличие высокого уровня ПТГ и гипокальциемии отражает нарушение ответа костной ткани на ПТГ при ОПН, механизм которого до конца не ясен.

2. Повышение уровня тестостерона и пролактина в плазме крови у мужчин. Повышение уровня лютеинизирующего гормона и эстрадиола у женщин.

3. Снижение уровня тироксина и трийодтиронина. Однако это не приводит к клиническим проявлениям. Уровень гормонов возвращается к нормальным значениям при восстановлении почечной функции.

4. При ОПН, как и при ХПН, имеет место инсулинорезистентность. Введение 0,1 МЕ/кг инсулина снижает концентрацию глюкозы в плазме с 96 до 58 мг/дл у пациентов с ОПН и с 90 до 38 мг/дл — у здоровых лиц.

5. Всегда имеют место высокая активность ренина в плазме крови и высокий уровень ангиотензина II. Обсуждается вопрос — способствует ли высокий уровень ангиотензина II артериальной гипертензии, которая часто осложняет течение ОПН [14].

Исходы ОПН

Около 10% выживших имеют переход в ХПН и вынуждены прибегать к гемодиализу [51].

50% выживших после ОПН имеют субклинические нарушения почечной функции или структуры. Необратимая ОПН встречается в 5% случаях, чаще всего на фоне тотального кортикального некроза, и примерно у 5% пациентов наблюдается медленно прогрессирующее снижение почечной функции в течение многих лет после начала выздоровления [24].

Частота возникновения необратимой потери почечной функции у пациентов, перенесших ОПН, колеблется от 3 до 41% в зависимости от причины ОПН: чаще при заболеваниях паренхимы почек, реже после ОПН вследствие акушерской патологии и травмы [20].

Хронизация с переходом на регулярный гемодиализ встречается редко (1—3%) — при ОПН с необратимыми изменениями: билатеральный кортикальный некроз, гемолитикоур-

емический синдром, злокачественная гипертония. Нередким осложнением ОПН является инфекция мочевыводящих путей и пиелонефрит, который может привести к ХПН.

Среди исходов ОПН полное выздоровление отмечается в 35—40%, частичное — в 10—15%, летальный исход — в 40—45% случаев [8].

ПРОГНОЗ ОПН

Корреляционный анализ показал отсутствие достоверной связи между максимальным уровнем креатинина сыворотки и летальностью ($r=-0,13$, $p>0,05$), максимальным уровнем мочевины крови и летальностью ($r=0,11$, $p>0,05$). Ряд авторов отмечали обратную связь между уровнем креатинина и летальностью и объясняют этот факт лучшим исходным состоянием больных с высоким уровнем креатинина сыворотки крови. В частности, у молодых больных наблюдается более высокий уровень креатинина сыворотки крови за счет большей мышечной массы. Напротив, темп роста уровня креатинина у пожилых больных с дефицитом массы тела существенно ниже [10].

По T.G.Feest и соавт., благоприятный прогноз наблюдается при преренальной и постренальной ОПН [37]. Во многих исследованиях было показано, что величина диуреза имеет большое прогностическое значение, а именно, неолигурическая форма ОПН значительно более благоприятна, чем олигоанурическая [33, 44, 55].

Кроме того, у пожилых больных чаще наблюдаются тяжелые сопутствующие заболевания. Однако имеются сообщения, что более неблагоприятные исходы ОПН наблюдаются у молодых пациентов, так как в этом возрасте в основе развития ОПН лежит более серьезная патология: полиорганная недостаточность, септицемия [21].

Функция почек подвержена возрастным изменениям: у пожилых пациентов наблюдается снижение СКФ и концентрационной способности почки. Это обуславливает быстрое возникновение ОПН даже при относительно слабом повреждающем факторе [52].

Повышение уровня креатинина и мочевины сыворотки крови является прогностически неблагоприятным критерием [33].

Олигурия (<400 мл/сут), повышение креатинина сыворотки крови выше 265 мкмоль/л, пожилой возраст, полиорганная недостаточность являются прогностически неблагоприятными факторами [24].

Факторы, влияющие на исход ОПН.

1. Степень тяжести почечной дисфункции:

1) уровень креатинина крови (если диагноз ОПН ставится при достижении уровня креатинина 0,5—1,0 мг/дл, летальность составляет 20—30%);

2) данные анализа мочи: при нормальном мочевом осадке летальность составляет 31%, при патологическом мочевом осадке летальность — 74% ($p<0,02$). По-видимому, это отражает отличие в прогнозе преренальной и ренальной ОПН;

3) ЕФ Na — чем выше уровень экскреции натрия, тем выше летальность. Также является следствием отличия в прогнозе преренальной и ренальной ОПН;

4) наличие олигурии;

5) необходимость в проведении заместительной почечной терапии;

6) продолжительное течение тяжелой ОПН.

II. Индивидуальные особенности пациента: возраст, наличие и тяжесть сопутствующих заболеваний.

III. Клинические особенности: причина ОПН, тяжесть и возможность обратимости процесса, полиорганная недостаточность, развитие сепсиса и других осложнений [14].

Для прогнозирования ОПН используют шкалу APACHE 2 [56], согласно которой среди пациентов, набравших больше 40 баллов, прогнозируется 100% летальность. При наборе 10—19 баллов 40% больных могут восстановить почечную функцию [56].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Преренальная и постренальная ОПН имеют более благоприятный прогноз, чем ренальная форма ОПН.

2. Более 90% пациентов, не имеющих биохимических нарушений и осложнений, выживают (к сожалению, такие пациенты составляют лишь 10% от всех случаев ОПН).

3. Имеется прямая зависимость между числом сопутствующих органных нарушений (полиорганная недостаточность) и частотой летальности.

4. Развитие таких осложнений, как дыхательная недостаточность, кома, сердечная недостаточность, сепсис, значительно ухудшают прогноз ОПН [14].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фон Аппен К., Стецюк Е.А. Непрерывные методы детоксикации при острой почечной недостаточности // Урол., нефрол.—1997.—№ 1.— С. 16—18.
2. Бродов Л.Е. Острая почечная недостаточность, как осложнение пищевых токсикоинфекций // Тер. арх.—1993.— №11.—С. 16—19.
3. Дон Х. Принятие решения в интенсивной терапии.— М.: Медицина, 1995.
4. Ермоленко В.М. Острая почечная недостаточность // Руководство по нефрологии / Ред. И.Е.Тареева.—М., 1995.— С. 304—321.
5. Минкин Р.Б. Болезни почек.—СПб.: Дорваль, 1994.
6. Молодцова О.Е., Фархутдинов Г.Ф. Влияние гемодиализа на хемолюминесценцию крови у больных с острой

почечной недостаточностью при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Эфферентная терапия.—1998.—Т. 4, № 3.—С. 56—59.

7. Никифоров Ю.В. Непрерывная гемодиализация // Анест. и реаниматол.—1996.—№ 3.—С. 60—63.

8. Николаев А.Ю., Милованов Ю.С. Острая почечная недостаточность: диагностика, выбор метода терапии, прогноз и исходы // Тер. арх.—1997.—№ 6.—С. 68—70.

9. Шейман Дж.А. Патфизиология почки.—М.: Бином, 1997.

10. Шутов А.М. Течение и исходы острой почечной недостаточности у больных, леченных гемодиализом // Тер. арх.—1997.—№ 6.—С. 51—53.

11. Ярустовский Р.Г. Оценка эффективности постоянной почечной заместительной терапии у больных в критическом состоянии после операции на сердце и сосудах // Анест. и реаниматол.—1997.—№ 6.—С. 40—46.

12. Abreo K., Moorthy A., Osborne M. Changing patterns and outcome of acute renal failure requiring hemodialysis // Arch. Intern. Med.—1986.—Vol. 146.—P. 1338.

13. Allen R. Nissenson. Acute renal failure: Definition and pathogenesis // Kidney Int.—1998.—Vol. 53.—P. 7—10.

14. Anderson R.J., Schrier R.W. Acute renal failure // Diseases of the kidney. 6th. edition / Ed. R.W.Shrer, C.W.Gottschalk. Little Brown and C.—1997.—P. 1069—1104.

15. Barretti P., Soares V.A. Acute renal failure: clinical outcome and causes of death // Renal Failure.—1997.—Vol. 19, № 2.—P. 253—257.

16. Barton I.K., Hilton P.J., Taub N.A., Warburton F.G. Acute renal failure treated by haemofiltration: Factors affecting outcome // Quart. J. Med.—1993.—Vol. 86.—P. 81—90.

17. Bayati A., Nygren K. et al. The long-term outcome of post-ischaemic acute renal failure in rat. A histopathological study of the untreated kidney // Acta Physiol. Scand.—1989.—Vol. 138.—P. 35—47.

18. Bellomo R., Ronco C. Acute renal failure in the intensive care unit: adequacy of dialysis and the case for continuous therapies // Neph. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 3.—P. 424—428.

19. Berisa F., Beaman M., Adu D. et al. Prognostic factors in acute renal failure following aortic aneurysm surgery // Quart. J. Med.—1990.—Vol. 76.—P. 689.

20. Bhandari S., Turney J.H. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function // Quart. J. Med.—1996.—Vol. 89, № 6.—P. 415—421.

21. Biesenbach G., Zazgornik J., Kaiser W., et al. Improvement of prognosis of patients with acute renal failure over a period of 15 years. An analysis of 710 cases in a dialysis center // Amer. J. Nephrol.—1992.—Vol. 12.—P. 319—325.

22. Brady H.R., Brenner B.M. Acute renal failure // Isselbacher K.J., Braunwald E., Wilson J.D. et al. Harrison's principles of internal medicine 13th. ed. New York: McGraw Hill.—1994.—P. 1264—1270.

23. Brady H. Leukocyte adhesion molecules and kidney disease // Kidney Int.—1994.—Vol. 45.—P. 1285—1290.

24. Brady H., Singer G. Acute renal failure // Lancet.—1995.—Vol. 336.—P. 1533—1540.

25. Brater D.C. Resistance to loop diuretics: Why it happens and what to do about it // Drugs.—1985.—Vol. 35.—P. 27—43.

26. Brater D.C., Rudy D.K. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide in patients with renal insufficiency. Preliminary evaluation // Cardiovascular Drugs Ther.—1993.—Vol. 7, № 1.—P. 69—73.

27. Bresis M., Rosen S. Hypoxia of renal medulla — its implications for disease // New. Engl. J. Med.—1995.—Vol. 332.—P. 647—655.

28. Bresis M., Rosen S., Silva P., Epstein E.H. Renal ischemia: A new perspective // Kidney Int.—1984.—Vol. 26.—P. 375—383.

29. Burke T.J., Schrier R.W. Pathophysiology of cell ischemia // Disease of the Kidney. 6th edition / Ed. R.W.Shrer, C.W.Gottschalk.—Little Brown and C., 1997.—P. 1013—1038.

30. Conger J.D. Does hemodialysis delay the recovery from acute renal failure? // Semin. Dial.—1990.—Vol. 3.—P. 146—148.

31. Corcoana O.V., Hines R.L. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? Yes // Critic. Care Clinics.—1996.—Vol. 12, № 3.—P. 677—685.

32. Ding H., Koppe J.D. Recombinant human insulin-like growth factor-1 accelerated recovery and reduces catabolism in rats with acute renal failure // J. Clin. Invest.—1993.—Vol. 91.—P. 2281.

33. Druml W., Lax F., Grimm G. et al. Acute renal failure in elderly 1975—1990 // Clin. Nephrol.—1994.—Vol. 41.—P. 342—349.

34. Druml W. Non-dialytic management of the patients with acute renal failure // Neph. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11.—P. 8.

35. Druml W. Prognosis of acute renal failure 1975—1995 // Nephron.—1996.—Vol. 73.—P. 8—15.

36. Spinoza G., Farre A.L., Cernadas M.R. et al. Role of endothelin in the pathophysiology of renal ischemia-reperfusion in normal rabbits // Kidney Int.—1996.—Vol. 50.—P. 776—782.

37. Feest T.G., Round A. et al. Incidence of severe acute renal failure in adults: Results of a community based study // Brit. Med. J.—1993.—Vol. 306.—P. 481—483.

38. Fliser D., Schoter M., Neubeck M., Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure // Kidney Int.—1992.—Vol. 46, № 2.—P. 482—488.

39. Frankel M.C., Weinstein A.M., Stenzel K.H. Prognostic patterns in acute renal failure: The New York Hospital, 1981—1982. // Clin. Exp. Dialysis Apheresis.—1983.—Vol. 7.—P. 1445.

40. Hakim R.M. Clinical implications of hemodialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure // Kidney Int.—1993.—Vol. 44.—P. 484—494.

41. Hakim R.M., Wingard R.L. Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure // New. Engl. J. Med.—1994.—Vol. 331.—P. 1338—1342.

42. Hellberg O., Olaf P., Kallskog O., Wolgast M. Red cell trapping and postischemic renal blood flow. Differences between the cortex, outer and inner medulla // Kidney Int.—1991.—Vol. 40.—P. 625—631.

43. Heyman S.N., Bresis M., Epstein F.H. et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin // Kidney Int.—1991.—Vol. 40.—P. 632—642.

44. Hou S.H., Bushirsky D.A., Wish J.B. et al. Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study // Amer. J. Med.—1983.—Vol. 74.—P. 243—248.

45. Iwasaka S., Homma T. et al. Site specific regulation in the kidney endothelin and its receptors subtypes // Kidney Int.—1994.—Vol. 45.—P. 592—597.

46. Kemper M.J., Harps E., Muller-Wiefel D.E. Hyperkalemia: therapeutic options in acute and chronic renal failure // Clin. Nephrology.—1996.—Vol. 46, № 1.—P. 67—69.

47. Kiendorf H., Sieberth H.G. Continuous treatment modalities in acute renal failure // Neph. Dial. Transplant.—1995.—Vol. 10, № 11.—P. 2001—2008.

48. Kinolgen-Milles D., Tarnow J. Low dosage dopamine improves kidney function: current states of knowledge and evalu-

- ation of a controversial topic // *Anesthesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*.—1997.—Bd. 32, № 6.—S. 333—342.
49. Klausner J., Paterson I. Postischemic renal injury is mediated by neutrophils and leukotrienes // *Amer. J. Physiol.*—1989.—Vol. 256.—P. 794—802.
50. Kleinknecht D., Ganeval D., Gonzales-Duque L.A., Fermanian J. Furosemide in acute renal failure: A controlled trial // *Nephron*.—1976.—Vol. 17.—P. 51—58.
51. Kourilsky O. Contribution of renal biopsy to the diagnosis and treatment of acute kidney failure // *Revue du Praticien*.—1995.—Vol. 45, № 13.—P. 1648—1652.
52. Lameire N., Malthys E., Vanholder R. et al. Causes and prognosis of acute renal failure in elderly patients // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1987.—Vol. 2.—P. 316—322.
53. Lazarus J.M., Brenner B.M. *Acute renal failure* / 3rd. ed. New York: Churchill Livingstone.—1993.
54. Lens K., Hortnagl H., Druml W. Ornipressin in the treatment of functional renal failure in decompensated liver cirrhosis // *Gastroenterology*.—1991.—Vol. 101.—P. 1060—1067.
55. Liano F., Pascuale J. Outcomes in acute renal failure // *Semin. Nephrol.*—1998.—Vol. 18, № 5.—P. 541—550.
56. Maher E.R. et al. Prognosis of critically ill patients with ARF: APACHE II score and other predictive factors // *Quart. J. Med.*—1989.—Vol. 72.—P. 857.
57. Miet R.C. Schetz. Coagulation disorders in acute renal failure. // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 53.—P. 96—101.
58. Miller T.R., Anderson R.J., Linas S.L. et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure. A prospective study // *Ann. Intern. Med.*—1978.—Vol. 88.—P. 47.
59. Myers B.D., Moran S.M. Hemodynamically mediated acute renal failure // *New. Engl. J. Med.*—1986.—Vol. 97.—P. 314.
60. Parfrey P.S., Sheila M., Griffiths R.N. et al. Contrast material induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency or both // *New. Engl. J. Med.*—1989.—Vol. 320.—P. 143—49.
61. Peschl L. Klinische und experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von Dopamin auf die Hamodynamik und Funktion der Niere und Leber // *Wein. Klin. Wochenschr.*—1978.—Bd. 90, № 86.—S. 1—33.
62. Pixley R.A., Dela Gardena R. et al. The contact system contributes to hypotension but not disseminated intravascular coagulation in lethal bacteremia // *J. Clin. Invest.*—1993.—Vol. 91.—P. 61—68.
63. Prins J.M., Buller H.R., Kuijper E.J. et al. Once versus thrice daily gentamicin in patients with serious infections // *Lancet*.—1993.—Vol. 341.—P. 335—339.
64. Quick C.A., Hoppe W. Permanent deafness associated with furosemide administration // *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.*—1975.—Vol. 84.—P. 94—101.
65. Redl-Wenzel E.M., Arbustor G. et al. The effects of nor-epinephrine on hemodynamics and renal function in severe septic shock // *Intensive Care Med.*—1993.—Vol. 19.—P. 151—154.
66. Rudy D.W., Voelker J.R., Creene P.K. et al. Loop diuretic for chronic renal insufficiency: if continuous infusion is more potent than bolus therapy // *Ann. Intern. Med.*—1991.—Vol. 115.—P. 360—366.
67. Sagripanti A., Barsotti G. Bleeding and thrombosis in chronic uremia // *Nephron*.—1997.—Vol. 75.—P. 125—139.
68. Schiff H., Lang S.M., König A. et al. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case-controlled study // *Lancet*.—1994.—Vol. 344.—P. 570—572.
69. Solez K., Morel-Maroger L., Sraer J.D. Morphology of «acute tubular necrosis» in man: Analysis of 57 renal biopsies and comparison with glycerol model // *Medicine*.—1979.—Vol. 58.—P. 362—367.
70. Solomon R., Werner G., Monn D. et al. Effects of saline, mannitol and furosemide on acute decrease in renal function induced by radiocontrast agents // *New Engl. J. Med.*—1994.—Vol. 331.—P. 1416—1420.
71. Stein J.H., Lifschitz M.D. Current concepts on the pathophysiology of acute renal failure // *Amer. J. Physiol.*—1978.—Vol. 234.—P. 171—181.
72. Thompson R.T., Cockrill B.A. Renal doses dopamine: a siren strong? // *Lancet*.—1994.—Vol. 344.—P. 7—8.
73. Turney J.H., Marshall D.H., Brownjohn A.M. et al. The evolution of acute renal failure, 1956—1988 // *Quart. J. Med.*—1990.—Vol. 74.—P. 83.
74. Van Bommel. Are continuous therapies superior to intermittent hemodialysis for acute renal failure on intensive care unit? // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1995.—Vol. 10, № 3.—P. 311—314.
75. Venkatachalam M.A., Bernard D.B., Donohoe J.F., Levinsky N.G. Ischemic damage and repair in the rat proximal tubule. Differences among S1, S2 and S3 segments // *Kidney Int.*—1978.—Vol. 14.—P. 31—49.
76. Weisberg L.S., Allgren R.I., Genter F.C., Kurnik B.R. Cause of acute tubular necrosis affects its prognosis // *Arch. Intern. Med.*—1997.—Vol. 157, № 16.—P. 1833—1838.
77. Wilcox C.S. Diuretics // *The kidney*.—1991.—P. 2123—2147.
78. Zieherthal W. Biology of acute renal failure: Therapeutic implications // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52.—P. 1102—1115.

Поступила в редакцию 14.01.99 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-053.2(471.23-25)

В.В. Архипов, А.В. Папаян, Н.С. Дикова, Р.К. Куаншкалиев

ХРОНИЧЕСКАЯ ПОЧЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ У ДЕТЕЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГА: ЭПИДЕМИОЛОГИЯ, ЭТИОЛОГИЯ, ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ, ЛЕТАЛЬНОСТЬ (1985—1998 гг.)

V.V. Arkhipov, A.V. Papayan, N.S. Dikova, R.K. Kuanshkaliev

CHRONIC RENAL FAILURE IN CHILDREN OF SAINT-PETERSBURG: EPIDEMIOLOGY, ETIOLOGY, HEMODIALYSIS AND MORTALITY (1985—1998)

Кафедра детских болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии, Детская больница № 1, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, эпидемиология, этиология, гемодиализ, летальность.

Key words: chronic renal failure, epidemiology, etiology, hemodialysis, mortality.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН) остается серьезной проблемой в детской нефрологии и имеет большую социальную значимость. Развертывание программ нефрологической службы для детей с ХПН требует от общества значительных экономических затрат, поэтому важно знать основные демографические данные, связанные с этим осложнением.

Распространенность ХПН у детей в Санкт-Петербурге составила в 1996 г. 69 случаев на 1 млн детского населения. Частота ХПН в отдельных регионах СССР, по данным популяционного исследования в 1975—1980 гг., равнялась 190 случаям на 1 млн детского населения [2]. В Швеции этот показатель в 1985 г. составил 16 случаев на 1 млн детского населения [6]. Терминальная стадия ХПН регистрировалась в Санкт-Петербурге в 1997 г. с частотой 10,5 случаев на 1 млн детского населения. В провинции Lorraine (Франция) в 1990 г. распространенность терминальной стадии ХПН составила 7,5, а в Италии в 1991 г. только число новых случаев этой стадии почечной недостаточности — 5,5 на 1 млн детского населения [5, 9]. Разноречивость данных о распространенности ХПН во многом обусловлена различными подходами к ее изучению [2].

В Санкт-Петербурге с 1985 по 1997 г. число новых случаев

ХПН составило в среднем $7,0 \pm 2,0$ в год (табл. 1). В структуре заболеваний почек, приводящих к ХПН, преобладали врожденные и наследственные болезни (см. табл. 1), что согласуется с данными нефрологической клиники Института педиатрии [1]. У детей Санкт-Петербурга с 1994 г. в качестве этиологии ХПН не регистрировались приобретенные болезни почек (см. табл. 1), что нельзя объяснить уменьшением в структуре болезней почек у детей доли хронического гломерулонефрита (табл. 2). Вероятно, отсутствие приобретенных болезней почек в перечне причин ХПН обусловлено введением цитостатиков

Таблица 1
Число новых случаев и этиология хронической почечной недостаточности у детей Санкт-Петербурга (1985—1997 гг.)*

Год	Численность детского населения (младше 16 лет)	Число новых случаев ХПН	Число новых случаев ХПН на 1 млн детского населения		
			Приобретенные заболевания	Врожденные и наследственные заболевания	Всего
1985	890 763	9,0	2,0	8,1	10,1
1986	906 942	6,0	2,2	4,4	6,6
1987	923 948	9,0	3,2	6,5	9,7
1988	943 256	13,0	3,2	10,6	13,8
1989	960 829	7,0	1,0	6,3	7,3
1990	950 314	4,0	1,1	3,1	4,2
1991	937 652	5,0	1,2	4,1	5,3
1992	925 030	6,0	1,1	5,4	6,5
1993	922 525	8,0	1,1	7,6	8,7
1994	880 242	9,0	0	10,2	10,2
1995	877 096	6,0	0	6,8	6,8
1996	872 653	8,0	0	9,2	9,2
1997	854 209	10,0	0	11,7	11,7

* Регистрировали детей, вновь взятых на учет, имевших уровень креатинина плазмы крови более 0,177 ммоль/л в течение 3—6 мес. Стадию ХПН определяли уровнем креатинина плазмы крови [3].

Таблица 2

Структура заболеваний почек у детей Санкт-Петербурга (1985—1995 гг.), %

Нозологические формы	Год									
	1985	1986	1987	1989	1990	1991	1992	1993	1994	1995
Врожденные и наследственные заболевания почек										
Уретерогидронефроз (без осложнений)	0,2	0,4	0,4	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6	0,7	1,1
Аномалии почек и мочевыводящих путей	4,5	6,4	6,0	3,4	4,4	5,1	6,4	8,3	9,6	9,5
Наследственный нефрит	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Приобретенные заболевания почек										
Хронический гломерулонефрит	0,6	0,5	0,6	0,4	0,4	0,3	0,4	0,6	0,5	0,4
Нефротический синдром	0,3	0,6	0,5	0,7	0,5	0,5	0,6	0,4	0,4	0,4
Хронический пиелонефрит:										
первичный	17,1	21,5	21,5	23,7	18,7	17,5	18,0	13,5	10,2	9,4
вторичный	14,6	14,9	16,1	22,8	24,7	26,0	22,3	26,0	29,0	30,6
Прочие	62,9	55,6	54,8	48,4	50,6	50,2	51,7	50,5	49,5	48,5

Таблица 3

Структура хронической почечной недостаточности у детей Санкт-Петербурга (1996 г.) и других стран мира*, %

Нозологическая форма	Санкт-Петербург	Швеция	Lorraine (Франция)	Париж	Германия	Тунис
Врожденные и наследственные заболевания почек						
Гипопластическая дисплазия	12,7	17,0	10,2	10,9	11,5	10,8
Уретерогидронефроз	41,3	5,4	12,5	10,9	3,8	—
Наследственные болезни почек	20,5	27,5	16,5	20,4	19,1	22,9
Прочие	17,5	20,4	30,8	27,1	30,1	—
Всего	92,0	70,3	70,0	69,3	64,5	48,6
Приобретенные заболевания почек						
Первичный гломерулонефрит	4,8	14,3	22,4	19,1	19,6	28,3
Вторичный гломерулонефрит на фоне васкулита	—	5,4	5,4	10,2	4,3	—
Прочие	3,2	10,0	2,2	1,4	11,6	23,5
Всего	8,0	29,7	30,0	30,7	35,5	51,4

* Данные по нозологическим формам: Швеция [6], Lorraine (Франция) [5], Париж [7], Германия [8], Тунис [10].

в программы лечения первичных и вторичных гломерулонефритов, что приводит к удлинению сроков ремиссии и более позднему развитию почечной недостаточности.

В Санкт-Петербурге процент врожденных и наследственных заболеваний, способствующих развитию ХПН у детей, выше, чем в странах Западной Европы (табл. 3). В Тунисе этот показатель ниже, что, вероятно, определяется особенностями структуры заболеваний почек в данном регионе, объемом и качеством диагностики [10]. В Санкт-Петербурге чаще регистрируется урологическая патология, но реже — первичный гломерулонефрит. Рассмотрение структуры ХПН

у детей различных стран мира затруднено, поскольку гломерулярные, наследственные болезни и пиелонефрит обычно выделяются без уточнения этиологии этих заболеваний.

Анализ нозологических форм заболеваний почек у детей с додиализными периодами ХПН, которые наблюдаются поликлиническим отделением Детской городской больницы (ДГБ) № 1, показал, что у этих больных основной причиной развития почечной недостаточности также является врожденная и наследственная патология почек (табл. 4).

В поликлиническом отделении основу диспансерной группы больных с ХПН составили дети с субкомпенсированной стадией заболевания (табл. 5). Меньшее

число больных в стадии компенсации обусловлено, вероятно, отсутствием у этих пациентов клинических проявлений ХПН, что не побуждает участкового врача к передаче ребенка под наблюдение поликлинического отделения больницы.

У пациентов с терминальной стадией ХПН, получающих заместительную терапию в отделении гемодиализа ДГБ № 1, врожденные и наследственные заболевания почек остаются наиболее частой причиной развития этого осложнения (табл. 6). В Швеции у детей в 69% случаев причиной развития терминальной стадии ХПН также является врожденная и наследственная патология почек [5].

Таблица 4

Структура хронической почечной недостаточности у пациентов поликлинического отделения Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга (май, 1998 г.)

Нозологические формы	Число больных	
	Абс.	%
Наследственные и врожденные заболевания почек	18	90,0
Дисплазии почек		
Бескистозные:		
гипопластическая дисплазия	5	25,0
Кистозная:		
поликистоз	4	20,0
Аномалии почек и мочевыводящих путей (уретерогидронефроз и др.)	7	35,0
Наследственный нефрит	1	5,0
Почечный тубулярный ацидоз	1	5,0
Приобретенные заболевания почек	2	10,0
ХПН после гемолитико-уремического синдрома	2	10,0
Всего	20	100,0

В Санкт-Петербурге программный амбулаторный гемодиализ (ГД) — единственный метод коррекции нарушений гомеостаза у больных с терминальной стадией ХПН. Показатели работы детского специализированного отделения гемодиализа, которое является основным учреждением по оказанию этого вида помощи в северо-западном регионе России, приведены в табл. 7. В период 1994—1997 гг. число больных, получающих ГД, возросло на 40%, что нашло отражение в повышении числа проведенных ГД. За последнее десятилетие число диализных мест увеличилось с 3 до 6. Диализ выполняется на 7 аппаратах «искусственная почка». Отделение оснащено системой очистки воды. С 1989 г. проводится бикарбонатный диализ. Основным видом сосудистого доступа у пациентов отделения является артериовенозная фистула (АВФ). С 1995 г. АВФ формируется хирургами больницы и только в исключительных случаях (малый возраст ребенка, рассыпной тип вен и др.) в клинике сосудистой хирургии Педиатрической академии. Максимальный «срок жизни» фистулы составил 10 лет. Осложнения при работе АВФ наблюдались у 25% детей (тромбозы фистулы и 1 случай фистулита).

В апреле 1998 г. на лечении программным амбулаторным ГД находились 15 больных с терминальной стадией ХПН. Хронический ГД проводили не только детям, но и подросткам, что оправдано «поздним взрослением» пациентов и снижением нагрузки на «взрослую» сеть гемодиализа (табл. 8).

Терминальная стадия ХПН у пациентов, наблюдаемых в отделении ГД, развивалась в разные

Таблица 5

Стадии хронической почечной недостаточности у больных поликлинического отделения Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга (май, 1998 г.)

Стадия	Уровень креатинина в плазме крови, ммоль/л	Число больных	
		Абс.	%
Компенсированная	0,088—0,20	6	30,0
Субкомпенсированная	0,177—0,53	11	55,0
Декомпенсированная	0,44—0,80	3	15,0
Всего		20	100,0

Таблица 6

Структура заболеваний почек и мочевыводящих путей у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получавших заместительную терапию в отделении гемодиализа Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга (май, 1998 г.)

Нозологические формы	Число больных	
	Абс.	%
Врожденные и наследственные заболевания почек и мочевыводящих путей	13	86,7
Аномалии развития почек и мочевыводящих путей	10	66,7
Поликистоз	1	6,7
Мультикистоз	1	6,7
Недифференцированные дисплазии	1	6,7
Приобретенные заболевания почек	2	13,4
Первичный хронический гломерулонефрит	1	6,7
Вторичный гломерулонефрит на фоне васкулитов	1	6,7
Всего	15	100,0

Таблица 7

Показатели работы отделения гемодиализа Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга (1994—1997 гг.)

Показатели	Год				
	1994	1995	1996	1997	Всего
Число больных					
Абс.	16	21	19	25	81
%	19,8	25,9	23,5	30,8	100,0
Число диализов					
Абс.	1362	1996	2243	2634	8235
%	16,5	24,2	27,2	32,0	100,0

Таблица 8

Возрастной состав больных, получавших гемодиализ в Детской городской больнице №1 Санкт-Петербурга (май, 1998 г.)

Возраст, лет	Число больных	
	Абс.	%
8—10	3	20,0
10—15	6	40,0
15—20	6	40,0
Всего	15	100,0

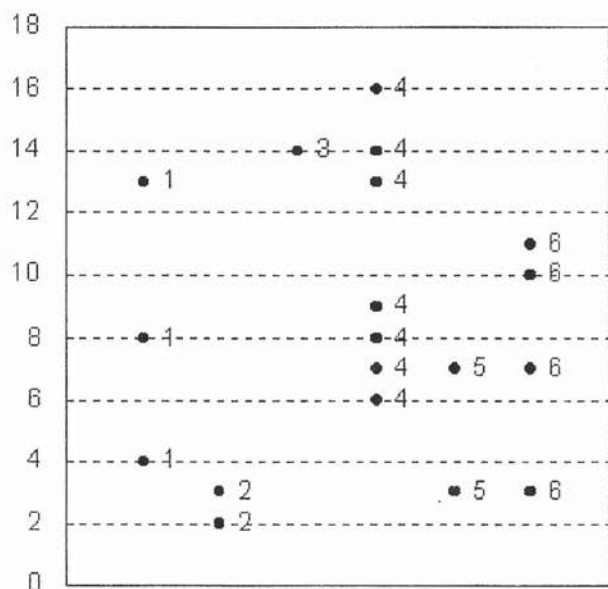


Рис. 1. Сроки развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности у детей с заболеваниями почек.

По оси ординат — число лет; точки — случаи заболевания; цифры около точек обозначают: 1 — гемолитико-уремический синдром; 2 — смешанная форма хронического гломерулонефрита; 3 — синдром Альпорта; 4 — уретерогидронефроз; 5 — поликистоз; 6 — дисплазия почек.

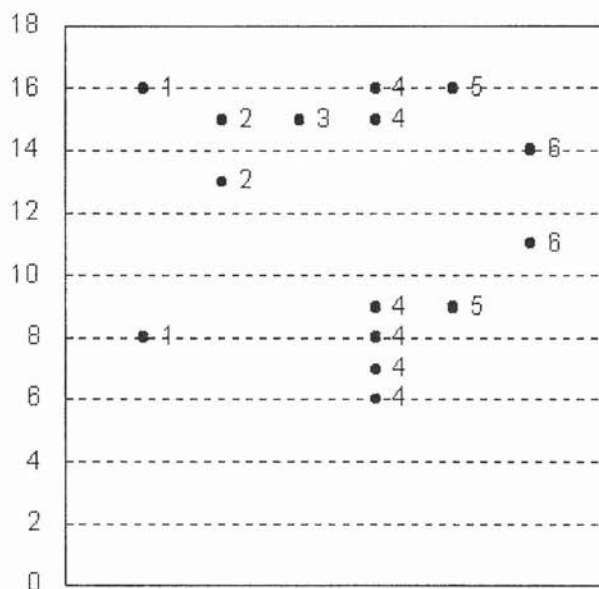


Рис. 2. Возраст детей с различными заболеваниями почек при переходе хронической почечной недостаточности в терминальную стадию.

Обозначения те же, что на рис. 1.

Таблица 9
Структура летальности у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности в Санкт-Петербурге (1987—1997 гг.)

Основной патолого-анатомический диагноз	Число детей	
	Абс.	%
Дисплазия почек (бескистозная)	9	60,0
Кистозная дисплазия (поликистоз)	1	6,7
Синдром Альпорта	1	6,7
Аномалии почек и мочевыводящих путей	4	26,7
Всего	15	100,0

Таблица 10
Возраст детей, погибших в терминальную стадию хронической почечной недостаточности в Санкт-Петербурге (1987—1997 гг.)

Возраст, лет	Число детей	
	Абс.	%
<1	1	6,7
1—3	1	6,7
3—7	5	33,3
7—10	1	6,7
10—15	7	46,6
Всего	15	100,0

сроки после диагностики патологии почек (рис. 1). Если у больных со смешанной формой хронического гломерулонефрита и поликистозом срок от момента диагностики заболевания почек до выхода в терминальную стадию почечной недостаточности был минимальным и составлял 2—7 лет, то у большинства пациентов с уретерогидронефрозом, нефропатией после гемолитико-уремического синдрома, синдромом Альпорта и недифференцированными дисплазиями почек этот показатель превышал 10 лет. Максимальный срок развития ХПН отмечен при уретерогидронефрозе — 16 лет. «Стремительный» выход в терминальную стадию ХПН больных со смешанной формой хронического гломерулонефрита и поликистозом можно объяснить выраженными тубулоинтерстициальными изменениями в ткани почек при этом заболевании [4].

Дети младше 5 лет не получали хронический ГД по причине относительных противопоказаний (множественные пороки развития и др.) и высокого риска проведения этого вида диализа (рис. 2). У 40% детей ГД был начат в возрасте до 10 лет, у 45% — в период с 10 до 15 лет и у 15% — после 15 лет. Таким образом, в терминальную стадию ХПН почти половина детей вступают до десятилетнего возраста.

В 1985—1998 гг. по экономическим и организационным причинам трансплантация почек детям с терминальной стадией ХПН проводилась редко (2 — в Москве и 3 — в Санкт-Петербурге). Перитонеальный диализ в качестве метода лечения ХПН не использовали.

В Санкт-Петербурге врожденные и наследственные заболевания почек — бескистозные дисплазии, аномалии почек и мочевыводящих путей — являются основной причиной смерти детей с терминальной стадией ХПН (табл. 9). Наблюдаются два пика смертности — от 3 до 7 и от 10 до 15 лет (табл. 10). Вероятно, это связано с декомпенсацией почечной недостаточности в каждом из возрастных периодов. Макси-

Таблица 11

**Динамика летальности у детей с терминальной стадией хронической почечной недостаточности
в Санкт-Петербурге (1987—1997 гг.)**

Летальность	Год									
	1987	1988	1989	1990—1991	1992	1993	1994	1995	1996	1997
Абс.	2	4	2	—	1	1	1	1	2	1
%	13,4	26,8	13,4	—	6,7	6,7	6,7	6,7	13,3	6,7
										Всего
										15
										100,0

мальная летальность пациентов с терминальной стадией ХПН наблюдалась в 1988 г. (табл. 11). В последнее пятилетие смертность не превышала 1—2 случаев в год, что, вероятно, объясняется проведением заместительной терапии.

Летальность в отделении гемодиализа ДГБ № 1 в течение 1994—1997 гг. сохранялась на прежнем уровне, несмотря на увеличение числа больных, получающих гемодиализ, с 16 до 25 человек (табл. 12).

Таблица 12

**Динамика летальности у больных с терминальной стадией
хронической почечной недостаточности в отделении гемодиализа
Детской городской больницы №1 Санкт-Петербурга (1994—1997 гг.)**

Показатели	Год				
	1994	1995	1996	1997	Всего
Число умерших больных					
Абс.	1	1	1	1	4
%	25,0	25,0	25,0	25,0	100,0
Число больных, получающих диализ					
Абс.	16	21	19	25	81
%	19,8	25,9	23,5	30,8	100,0

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Распространенность ХПН у детей в Санкт-Петербурге составила в 1996 г. 69 случаев на 1 млн детского населения, а терминальной стадии почечной недостаточности в 1997 г. — 10,5 случаев на 1 млн детского населения. Эти показатели выше аналогичных показателей стран Западной Европы. Ведущая причина развития ХПН у детей с различными стадиями этого осложнения — врожденные и наследственные заболевания почек.

В Санкт-Петербурге хронический программный гемодиализ — основной метод заместительной терапии у детей с ХПН.

На протяжении последнего десятилетия не наблюдается тенденции к снижению числа новых случаев и смертности от ХПН.

Скорость прогрессирования ХПН была максимальной у больных со смешанной формой хронического гломерулонефрита и минимальной у пациентов с уретерогидронефрозом.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Игнатов С.И., Игнатова М.С. Лечение соматических заболеваний у детей. — М., 1996. — 158 с.

2. Наумова В.И., Папаян А.В. Хроническая почечная недостаточность у детей. — М., 1991. — 288 с.

3. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. — 1997. — 698 с.

4. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности // Международный нефрологический симпозиум. — М., 1998. — С. 7—13.

5. Deleau J., Andre J.L., Briancon S., Musse J.P. Chronic renal failure in children: an epidemiological survey in Lorraine (France) 1975—1990 // *Pediatr. Nephrol.*—1994.—Vol. 8.—P. 472—476.

6. Esbjorner E., Aronson S., Berg U. et al. Children with chronic renal failure in Sweden 1978 — 1985 // *Pediatr. Nephrol.*—1990.—Vol. 4.—P. 249—252.

7. Macher M.A., Loirat C., Pillion G., Mathieu H. Insuffisance renale chronique chez l'enfant. Etiologie, evolution et pronostic // *Arch. Fr. Pediatr.*—1986.—Vol. 43.—P. 401—406.

8. Pictor K., Scharer K., Olbing H. Children with chronic renal failure in the Federal Republic of Germany // *Clin. Nephrol.*—1985.—Vol. 23.—P. 272—282.

9. Rlaassen J.E.M., Funaro G., Rizzoni G. End-stage renal disease (ESRD) in pediatric age in Italy // *Pediatr. Nephrol.*—1995.—Vol. 9.—P. 654.

10. Tabbane C., Barsaoui S., Dliga Y., Arif M. L. Insuffisance renale chronique de l'enfant // *Tunis Med.*—1986.—Vol. 64.—P. 1047—1050.

Поступила в редакцию 29.12.98 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 615.357:616-008.64-036.12-085.38

*С.И. Рябов, И.А. Ракитянская, Али Яхья Абдулла Аль-Шауш,
И.Г. Каюков, Ю.А. Ермаков*

ДОЗАЗАВИСИМЫЙ ЭФФЕКТ ПРИЕМА РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА РАЗЛИЧНЫХ СРОКАХ ГЕМОДИАЛИЗНОЙ ТЕРАПИИ

*S.I. Ryabov, I.A. Rakityanskaya, Ali Yakhya Abdulla Al-Shawish,
I.G. Kayukov, Yu.A. Ermakov*

THE DOSE-DEPENDENT EFFECT OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE AT DIFFERENT TERMS OF HEMODIALYSIS TREATMENT

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

РЕФЕРАТ

Получены данные, свидетельствующие о том, что суммарная доза рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧЭПО) оказывает индивидуальное влияние на взаимосвязи между иммунологическими показателями у больных, получающих терапию гемодиализом (ГД) на разных сроках. При этом было выявлено, что лимфоциты супрессоры с маркером CD8 в группе больных, получающих ГД от 1 года до 2,5, никак не реагируют на введение ни разовой, ни суммарной дозы РЧЭПО ($p > 0,05$). В группе больных, получающих ГД 5 лет и более, не взаимодействуют между собой и не реагируют на введение суммарной дозы РЧЭПО зрелые лимфоциты CD2 и CD8. Суммарная доза РЧЭПО, которую получают пациенты на разных сроках ГД-терапии, как и продолжительность введения препарата по-разному влияют на содержание лимфоцитов в крови и на их взаимодействие между собой. Отсутствие полученных взаимодействий между отдельными субпопуляциями под влиянием дозы РЧЭПО говорит в пользу того, что этих взаимодействий нет и нет никакого ответа на увеличение дозы препарата и продолжительности его введения больному. Показано, что влияния суммарной дозы РЧЭПО на мононуклеары крови очень индивидуальны и зависят от сроков ГД-терапии.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, гемодиализ, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, лимфопоэз, мононуклеары.

ABSTRACT

The data obtained show that the total dose of recombinant human erythropoietin (RHEP) has an individual effect on interrelations between immunological indices in patients receiving hemodialysis (HD) therapy at different terms. It was shown that CD8 lymphocyte suppressors in the group of patients receiving HD during the period from 1 to 2,5 years had no reaction to either a single or total dose of RHEP ($p > 0,05$). In the group of patients given HD during 5 and more years no interrelation and no reaction to total doses of RHEP was noted in mature CD2 and CD8 lymphocytes. The total dose of RHEP given to the patients at different terms of HD treatment as well as the duration of administration of the drug has different influence on the amount of lymphocytes in blood and on their interaction. The absence of the interaction between separate subpopulations under the influence of the dose of RHEP suggests that there are no such interactions and no response to higher doses of the drug and to longer duration of their administration to the patients. The influence of the total dose of RHEP on the blood mononuclears was shown to be very individual and to depend on the terms of HD treatment.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, recombinant human erythropoietin, lymphopoiesis, mononuclears.

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире после синтеза рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧЭПО) для лечения анемии у больных с хронической по-

чечной недостаточностью (ХПН), получающих перманентный гемодиализ (ГД), стали использовать этот препарат. Однако было показано, что эритропоэтин (ЭПО) эффективен только в

случае хорошего очищения пациента от уремических токсинов, если исчезают (или резко снижаются) факторы, способствующие развитию анемии у этой категории больных. При изучении биологической активности ЭПО у здоровых и пациентов с терминальной ХПН было выявлено существование более чем одной формы иммунореактивного ЭПО [8] из-за различий между уровнями иммунологически определяемого и биологически активного гормона в сыворотке крови. У больных с ХПН уровень ЭПО, измеряемый методом RIA, был существенно выше, чем в биотесте [5]. Предполагалось, что ЭПО, циркулирующий у больных с ХПН, имеет множество иммунореактивных компонентов, т.е. несколько вариантов по углеводному составу — феномен, который часто наблюдается среди гликопротеиновых гормонов [4]. Репрезентативный элюционный профиль образцов сыворотки крови больных с ХПН показал наличие иммунореактивного ЭПО, который элюировал как в областях с высокой и низкой молекулярной массой, так и с одиночным пиком, совпадающим с меченым эритропоэтиновым индикатором [2, 8]. Фракции с высокой молекулярной массой составляли 58% от общего ЭПО, а фракции с низкой — 20%. Авторы делают вывод о том, что иммунореактивный сывороточный ЭПО гетерогенен по молекулярной массе у здоровых и у пациентов с ХПН. Это явление связывают с включением большего количества биологически неактивных компонентов. Гетерогенность приписывается таким факторам, как секрета предшественников и фрагментов, периферический метаболизм гормонов, связывание с белками-носителями, измененный почечный клиренс и различия в углеводной части гликопротеидных гормонов [2, 8, 9, 12].

В последние годы появились многочисленные работы, в которых показано, что РЧЭПО обладает выраженным иммуномодулирующим свойством. Причем замечено, что низкие дозы препарата вызывают более выраженное влияние на иммунный гомеостаз организма [6, 10]. В частности, выявлены изменения в содержании в крови субпопуляций мононуклеаров СД3-, СД4- и СД8-клеток уже через 4 нед от начала приема РЧЭПО у больных с ХПН, получающих гемодиализ. Процентное содержание СД3-лимфоцитов через 4 нед снижается с $59,3 \pm 5,5$ до $53,2 \pm 5,1\%$, а содержание СД4 — с $44,6 \pm 6,7$ до $27,5 \pm 7,6\%$ через 4 нед терапии и до $36,2 \pm 6,4\%$ через 12 нед. Уровень СД8-лимфоцитов изменялся с $29,2 \pm 10,6$ до $16,5 \pm 6,7\%$ и $16,5 \pm 6,5\%$ через 4 и 12 нед лечения. Соответственно этому существенно менялось и значение соотношения СД4/СД8 с $1,45 \pm 0,4$ до $2,2 \pm 0,4$ через 12 нед лечения [3].

Аналогичные данные по снижению содержания супрессоров СД8 получены и другими исследователями [1], которые также отмечают увеличение пролиферативного ответа на митоген — фитогемагглютинин (ФГА) *in vitro* и увеличение отношения СД4/СД8. При изучении содержания в крови натуральных киллеров (НК) показано, что терапия РЧЭПО у пациентов, получающих ГД (на купрофановых мембранах), через 3 мес приводит к снижению НК с $16,6 \pm 6,4$ до $10 \pm 3,6\%$ (соответственно, 210 ± 69 кл./мкл и 126 ± 41 кл./мкл). Также существенно снижалась и цитотоксическая активность НК-клеток — с $32 \pm 10,6$ до $23,6 \pm 8,8\%$ [1]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях через 18 нед от начала лечения больных РЧЭПО [7]. Несмотря на то, что в литературе нет данных о механизме действия РЧЭПО на лимфоциты и не выявлено специфического его связывания с рецепторами мембраны этих клеток, терапия РЧЭПО вызывает существенные изменения в относительном и абсолютном содержании лимфоцитов в периферической крови [11].

Целью нашей работы было изучение влияния различных доз РЧЭПО на динамику субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у больных с ХПН, получающих гемодиализную терапию.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи нами были обследованы 66 пациентов с хроническим гломерулонефритом (ХГН) с ХПН, получающих ГД. 35 больных принимали различные дозы РЧЭПО (350, 500, 1000, 1500 ед.). Использовался РЧЭПО (Рекормон) производства фирмы «Boehringer Mannheim GmbH» (Австрия). Обследованные больные были разделены на три группы в зависимости от длительности гемодиализной терапии (1—2,5 лет, более 2,5 — менее 5 лет, 5 лет и более).

Изучение субпопуляционного состава Т-лимфоцитов периферической крови проводилось с помощью моноклональных антител, меченных Fitc («Dako», Германия).

Статистическую обработку данных проводили на ЭВМ по стандартному статистическому пакету «Statistica for Windows, 4.3» фирмы Stat. Soft. Inc., 1993 г.

Во всех группах сравнения рассчитывали средние значения каждого показателя, стандартные ошибки средней, значения стандартного квадратичного отклонения. Взаимосвязи между изучаемыми показателями внутри каждой группы выявляли с помощью множественной нелинейной регрессии и нелинейной корреляции с предварительным выравниванием значений иммунологических показателей по экспо-

ненциальной функции. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы (P) принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В группе больных, получающих ГД от 1 до 2,5 лет, методом множественной нелинейной регрессии были выявлены следующие изменения в субпопуляционном составе лимфоцитов периферической крови под влиянием суммарной дозы РЧЭПО и под воздействием длительности приема препарата. Показано, что в данную статистическую модель вошли только три субпопуляции Т-лимфоцитов: ранние лимфоидные предшественники, несущие внутриядерный маркерный фермент — терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (TdT+-клетки), в целом зависят от суммарной дозы ($\beta=1,79$, $t=8,19$, $p=0,00001$) и от длительности приема препарата ($\beta=-1,12$, $t=5,14$, $p=0,0002$). Но если суммарная доза способствует увеличению в периферической крови содержания TdT+-лимфоцитов, то длительность приема, наоборот, приводит к обратному эффекту падения содержания этих клеток в крови. Также двойное влияние оказывают суммарная доза РЧЭПО и длительность курса приема препарата на ранние тимокитарные лимфоциты с маркером CD1a ($p=0,00001$). Однако при анализе данной модели показано, что суммарная доза отдельно не влияет на содержание в крови этих клеток ($\beta=0,167$, $t=0,6$, $p=0,54$), а длительность приема РЧЭПО оказывает значимое влияние на увеличение содержания в крови лимфоцитов CD1a ($\beta=0,16$, $t=2,6$, $p=0,0054$). Уменьшение содержания зрелых Т-лимфоцитов с маркером CD2 зависит от суммарной дозы ($\beta=-1,19$, $t=2,99$, $p=0,0057$) и от длительности приема препарата ($\beta=0,88$, $t=2,2$, $p=0,036$).

На другие субпопуляции моноклеаров крови в данной выборке пациентов нам не удалось выявить влияния ни суточной дозы, ни длительности приема РЧЭПО.

В группе больных, получающих ГД от 2,5 до 5 лет, методом множественной нелинейной регрессии, проведенной с содержанием разных субпопуляций лимфоцитов в крови, было показано, что увеличение содержания в периферической крови тимических лимфоцитов с маркером CD1a зависит от суммарной дозы РЧЭПО и длительности приема ($p=0,0001$). Тем не менее, при проведении отдельного анализа составляющих статистической модели выявлено, что только длительное применение РЧЭПО оказывает достоверно значимое влияние на увеличение содержания этих клеток ($\beta=1,002$, $t=4,00$, $p=0,00064$), а суммарная доза введенного препарата достоверно не связана с количеством CD1a лимфоцитов ($\beta=-0,22$, $t=0,88$, $p=0,39$).

Влияние дозы и длительности приема оказываются вместе значимыми для повышения уровня в крови ранних TdT+-клеток ($p=0,007$), но оказалось, что влияние каждого из двух первых факторов в отдельности недостоверно: суммарная доза — $\beta=0,34$, $t=1,09$, $p=0,28$; длительность курса терапии — $\beta=0,39$, $t=1,2$, $p=0,22$. Аналогичные результаты получены и по отношению к ранним клеткам с маркерами CD25 ($p=0,045$) и CD71 ($p=0,02$) — 1) CD25: суммарная доза — $\beta=0,18$, $t=0,48$, $p=0,63$; длительность приема препарата — $\beta=0,33$, $t=0,89$, $p=0,37$; 2) CD71: суммарная доза — $\beta=0,43$, $t=1,1$, $p=0,25$; длительность приема препарата — $\beta=0,14$, $t=0,38$, $p=0,7$.

Таким образом, в данной группе больных (ГД-терапия от 2,5 до 5 лет) прослеживается ослабление влияния как суммарной дозы, так и длительности приема РЧЭПО на отдельные субпопуляции лимфоцитов крови.

По-видимому феномен ослабления влияния как суммарной дозы, так и длительности приема РЧЭПО на систему лимфопоэза можно объяснить нарастанием истощения лимфоидного ростка при длительном приеме РЧЭПО, так как чем больше увеличивается доза со временем приема, тем, по-видимому, быстрее наступает истощение компенсаторных возможностей системы лимфопоэза.

В группе больных, получающих ГД 5 лет и более, проведение анализа методом множественной нелинейной регрессии показало влияние суммарной дозы и длительности приема препарата на ранние тимокитарные клетки CD1a ($p=0,002$) и лимфоидные предшественники TdT+-клетки ($p=0,05$). На повышение содержания лимфоцитов CD1a в крови влияет длительность приема препарата ($\beta=0,69$, $t=2,65$, $p=0,01$), но не оказывает воздействия другая составляющая этой модели — суммарная доза РЧЭПО ($\beta=-0,067$, $t=0,25$, $p=0,8$). На количество TdT+-клеток в крови в целом модель влияет ($p=0,05$), но по отдельным составляющим по-разному: длительность приема оказывает воздействие на снижение содержания этих клеток в крови ($\beta=0,72$, $t=2,63$, $p=0,01$), в то время как суммарная доза не оказывает никакого влияния ($\beta=-0,15$, $t=0,56$, $p=0,57$).

Следующим этапом работы было изучение взаимосвязи отдельных субпопуляций крови между собой методом множественной нелинейной регрессии под влиянием суммарной дозы РЧЭПО. В группе больных, получающих ГД от 1 до 2,5 лет, отмечается при возрастании дозы РЧЭПО увеличение TdT+-клеток ($p=0,0003$), которое приводит к возрастанию в крови лимфоцитов с маркером CD1a ($p=0,002$). Далее было показано, что увеличение суммарной дозы

РЧЭПО, вызывая увеличение ТдТ+-клеток ($p=0,003$), не оказывает существенного влияния на лимфоциты с маркером CD25 ($p=0,08$). В эту же модель ($R=0,87$; $p<0,00001$) не встраиваются лимфоциты с маркером CD4 ($p=0,92$) и CD8 ($p=0,98$).

В группе больных, получающих ГД от 2,5 до 5 лет, увеличение дозы препарата приводит к последовательному нарастанию содержания ТдТ+-клеток ($p=0,003$), CD25-лимфоцитов ($p=0,004$), но CD1a ранние лимфоциты не включаются ($p=0,2$) в эту модель ($R=0,83$, $p=0,0003$). В статистические модели цепной последовательной межклеточной реакции не могут встроиться клетки с маркером CD8 ($p=0,22$), а также быстропролиферирующие лимфоциты с маркером CD71 ($p=0,2$).

В выборке пациентов, получающих ГД более 5 лет, влияние увеличения суммарной дозы РЧЭПО также напоминает ситуацию в предыдущей группе, но последовательность самой реакции взаимодействия несколько отличается: на первое место выступают изменения CD1a-лимфоцитов ($p=0,0002$), CD25-лимфоциты ($p=0,009$), а также CD8-супрессоры ($p=0,004$), ($R=0,76$, $p=0,013$), далее реакция развивается с активацией лимфоцита CD25 ($p=0,013$), который с обратной закономерностью привлекает к активации ранние лимфоидные элементы ТдТ+-клетки ($p=0,02$), ($R=0,61$, $p=0,004$) и, наконец, CD4-хелперы ($p=0,057$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что суммарная доза РЧЭПО оказывает индивидуальное влияние на взаимосвязи между мононуклеарами крови у больных, получающих ГД-терапию на разных сроках. При этом было выявлено, что лимфоцит супрессор с маркером CD8 в группе больных, получающих ГД от 1 года до 2,5, никак не реагирует на введение ни разовой, ни суммарной дозы РЧЭПО ($p>0,05$), а в выборке пациентов, получающих ГД 5 лет и более, не взаимодействуют между собой и не реагируют на введение суммарной дозы РЧЭПО зрелые лимфоциты CD2 и CD8. Следовательно, как суммарная доза РЧЭПО, которую получают больные на разных сроках ГД-терапии, так и продолжительность введения препарата по-разному влияют на содержание лимфоцитов в крови и на их взаимодействие между собой.

Отсутствие взаимодействий между отдельными субпопуляциями под влиянием дозы РЧЭПО говорит в пользу того, что этих взаимодействий нет и нет никакого ответа на увеличение дозы препарата и продолжительности его введения больному.

При попытке моделировать взаимодействия разных субпопуляций между собой под влиянием РЧЭПО на разных сроках ГД-терапии показано, что влияние суммарной дозы на мононуклеары крови является очень индивидуальным и зависит от сроков ГД-терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, РЧЭПО является основным стимулом для дифференцировки и пролиферации эритроидных предшественников в костном мозге. Взаимодействие между эритроидными клетками и Т-лимфоцитами также может стимулировать эритропоэз. Кроме того, Т-лимфоциты и их продукты влияют на ранние эритроидные предшественники и, таким образом, взаимодействуют с эритропоэтином и контролируют эритропоэз.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Baj Z. Pokoca L., Majewska E. et al. T-lymphocyte subsets and NK cell cytotoxicity in chronic hemodialysis patients. The effect of recombinant human erythropoietin treatment // Arch. Immunol. Ther. Exp.—1992.—Vol. 40.—P. 201—206.
2. Barber H.R. Immunobiology for the clinician.—N.Y.: J.Wiley and Sons, 1977.
3. Bartunkova J., Fucikova T., Sulkova S., Mareckova H. The effect of erythropoietin on lymphocyte and granulocyte functions in dialyzed patients // Cas. Lek. Cesk.—1989.—Vol. 14.—P. 1332—1335.
4. Graber S.E., Krantz S.B. Erythropoietin: biology and clinical use // Hematol. Oncol. Clin. North. Amer.—1989.—Vol. 3, № 3.—P. 369—400.
5. Hanley D.A., Takatsuki K., Sultan J. et al. Direct release of parathyroid fragments from functioning bovine parathyroid glands in vitro // J. Clin. Invest. 1978.—Vol. 62.—P. 1247—1250.
6. Imiela J., Korczak-Kowalska G., Malecki R. et al. Immunomodulatory action of human recombinant erythropoietin in man // Immunology Letter.—1993.—Vol. 35.—P. 271—276.
7. Praffl W., Gross H.—J., Neumeier D. et al. Lymphocyte subsets and delayed cutaneous hypersensitivity in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin // Contr. Nephrol.—1988.—Vol. 66.—P. 195—204.
8. Sherwood J.B., Carmichael L.D., Goldwasser E.G. The heterogeneity of circulating human serum erythropoietin // Endocrinology.—1988.—Vol. 122, № 4.—P. 1472—1477.
9. Steffensen G., Aunsholt N.A. Does erythropoietin cause hormonal changes in haemodialysis patients? // Nephrol. Dial. Transplant.—1993.—Vol. 8, № 11.—P. 1215—1218.
10. Sulkova S., Bartunkova J., Krystufkova O. et al. The effect of rh EPO on humoral immune response in dialysis patients // Abstr. XXIXth Congress of the EDTA.—France, 1992.—P. 203.
11. Wilson W.E., Kirkpatrick C.H., Taimage D.W. Suppression of immunologic responsiveness in uremia // Ann. Intern. Med.—1995.—Vol. 62.—P. 1—14.
12. Yang J.C., Ricciardi S., Ciarletta A. et al. Expression cloning of a cDNA encoding a novel human hematopoietic growth factor: human homologue of murine T-cell growth factor // Blood.—1989.—Vol. 74.—P. 1880—1886.

Поступила в редакцию 22.12.98 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 615.273.53:616.61-008.64-036.12-085.38

И.А.Гольцяпина, Ю.А.Секачев, Л.И.Богданова, А.Ю.Зотов

ВЫБОР ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ПРОГРАММНОГО ГЕМОДИАЛИЗА

I.A.Goltyapina, Yu.A.Sekachev, L.I.Bogdanova, A.Yu.Zotov

CHOICE OF THE MAINTENANCE ANTICOAGULANT THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON PERMANENT HEMODIALYSIS

Кафедра анестезиологии и реаниматологии факультета последипломного образования Ставропольской медицинской академии,
Городская больница № 4, г. Ставрополь, Россия

РЕФЕРАТ

Обследованы 42 больных с терминальной хронической почечной недостаточностью (ХПН) в возрасте от 29 до 42 лет, находившихся на программном гемодиализе через артериовенозный шунт (АВШ). В качестве профилактической антикоагулянтной терапии 16 больным назначали гепарин (5000 МЕ 2 раза в сутки, подкожно), 11 больным — надпропарин (2850 МЕ однократно, подкожно), 15 больным — эноксапарин (клексан; 40 мг 1 раз в сутки, подкожно) на протяжении всего периода диализной терапии. Мониторировали содержание гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, время свертываемости крови по Ли-Уайту, тромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время перед гемодиализом (ГД), через 4, 24 и 48 ч после ГД; визуально оценивали наличие сгустков в диализной системе после сеанса ГД; фиксировали время тромбирования АВШ.

Было установлено, что эноксапарин (клексан) обладает достоверно большей эффективностью, толерантностью и лучшей переносимостью в сравнении с другими исследуемыми антикоагулянтами. Таким образом, эноксапарин (клексан) может быть признан препаратом выбора у больных с ХПН при проведении программной диализной терапии.

Ключевые слова: почечная недостаточность, гемодиализ, антикоагулянтная терапия, низкомолекулярные гепарины.

ABSTRACT

An examination of 42 patients with terminal chronic renal failure (CRF) aged from 29 to 42 years treated by permanent hemodialysis (HD) through the arteriovenous bypass was performed. As a preventive anticoagulant therapy heparin was administered to 16 patients (5000 IU twice a day s. c.), nadroparin (Fraxiparin) to 11 patients (single dose 2850 IU s. c.), enoxaparin (Klexan) (40 mgs/day s. c.) — to 15 patients during the whole period of HD. The content of hemoglobin, erythrocytes, platelets, blood coagulation time according to Lee-White, thrombin time, activated partial thromboplastin time were monitored before HD, 4, 24 and 48 hours after a HD session. The presence of clots in the dialyzer circuit was visually estimated after a HD session. The time of thrombosing the arteriovenous bypass was fixed. Enoxaparin (Klexan) was found to be reliably more effective and tolerant as compared with other anticoagulants in question. So, enoxaparin (Klexan) can be considered the medicine of choice for patients with chronic renal failure during permanent dialysis treatment.

Key words: chronic renal failure, hemodialysis, anticoagulant therapy, low-molecular heparins.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время гемодиализ (ГД) является одним из основных показаний для назначения гепарина при ХПН с целью профилактики тромботических осложнений у пациентов с имплантированными сосудистыми шунтами или фистулами, а также для предупреждения тромбирования частей диализной системы [2, 5].

Наибольшее распространение в нефрологической практике получили гепарины первого поколения, известные под названием «гепарин». Высокая эффективность гепарина как антитромботического средства доказана давно, но

вместе с тем обнаружены и очевидные недостатки: широкая вариабельность антикоагулянтного действия одной и той же дозы гепарина у разных больных, необходимость постоянной коррекции дозы препарата в зависимости от активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или времени свертываемости крови. К осложнениям гепаринотерапии относятся тромбоцитопенические кровотечения, гипоальдостеронизм и др. [2].

В 70-е годы стало известно, что приблизительно $1/3$ молекулы гепарина обуславливает его антикоагулянтную активность, низкомоле-

кулярные фракции гепарина, обладая аналогичным гепарину антитромботическим действием, значительно реже вызывают кровотечения, высокоэффективны при подкожном введении и не требуют мониторингирования гемостазиологических показателей [4, 7].

Наиболее доступными в настоящее время коммерческими низкомолекулярными гепаринами (НМГ) являются надропарин (Sanofi) и эноксапарин (клексан) (Rhone-Pulenc-Rorer). Эноксапарин выделяется значительно большей изученностью фармакокинетики и наличием широкомасштабных рандомизированных исследований, касающихся практического применения [2, 5]. Вместе с тем существуют лишь единичные исследования в отношении использования НМГ в нефрологии, в частности, при ГД [3, 6]. Таким образом, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение эффективности гепарина, надропарина и эноксапарина (клексана) у больных с ХПН, находящихся на программном ГД.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Наше исследование основывается на результатах наблюдения 42 больных с ХПН на стадии III Б [1], находившихся на регулярном гемодиализе с частотой сеансов 3 раза в неделю и длительностью одного сеанса 4 ч. Среди пациентов было 32 мужчины и 11 женщин в возрасте от 29 до 42 лет. Всем больным проводили бикарбонатный ГД на аппаратуре В. Braun через временный сосудистый доступ в виде артериовенозного шунта (АВШ) с последующим преобразованием его в артериовенозную фистулу (АВФ). Операцию АВШ выполняли по стандартной методике в области нижней трети одного из предплечий с использованием шунта Скрибнера.

Для поддержания проходимости АВШ и профилактики тромботических осложнений все пациенты получали антикоагулянтную терапию, в зависимости от которой были сформированы 3 группы, сравнимые по демографическим данным и соматическому состоянию. В 1-ю группу вошли 16 пациентов, которым был назначен гепарин (5000 МЕ каждые 12 ч), во 2-ю — 11 больных, которым вводили надпропарин (2850 МЕ 1 раз в сутки), 3-ю группу составили 15 пациентов, получающих клексан (40 мг 1 раз в сутки). Все антикоагулянты вводили подкожно в течение всего периода существования АВШ. Непосредственно перед началом

ГД и через 2, 24, 48 ч после завершения ГД всем больным определялись следующие показатели: гемоглобин (Hb), эритроциты (Э), тромбоциты (Т), а также время свертываемости крови по Ли-Уайту в силиконизированной пробирке, тромбиновое время (ТВ) и АЧТВ. Эффективность антикоагулянтной терапии оценивали по характеристике диализатора путем визуального контроля на предмет тромбов после сеанса ГД. Кроме того, фиксировали время тромбирования АВШ.

Результаты исследования статистически обработаны с использованием парного t-критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Следует отметить, что больным, получавшим профилактические дозы гепарина и надропарина, потребовалось дополнительное введение 5000 МЕ гепарина в диализный контур при выполнении ГД, тогда как пациенты, леченные клексаном, в дополнительной гепаринизации диализной системы не нуждались.

При изучении динамики показателей периферической крови было установлено, что у всех больных определялись существенно сниженные уровни Hb и Э ($p < 0,01$), а также умеренная тромбоцитопения ($p < 0,05$) во все сроки наблюдения (табл. 1). Сравнительный анализ числа Т в группах больных выявил наиболее низкие показатели у пациентов, получающих гепарин (1-я группа) в сроки от 12 до 24 ч последующего периода.

При сравнении показателей свертываемости крови выявлена следующая закономерность: у больных 1-й группы через 4 ч после ГД время свертываемости крови увеличивалось в 2,6 раза, ТВ — в 2 раза, а АЧТВ возрастало на 56% с последующей постепенной нормализацией данных показателей ко времени очередного сеанса ГД. Аналогичная тенденция определена у пациентов

Таблица 1
Динамика показателей периферической крови у больных с ХПН при профилактической антикоагулянтной терапии в различные сроки программного гемодиализа ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Показатели	Сроки наблюдения			
		Перед ГД	Через 4 ч после ГД	Через 24 ч после ГД	Через 48 ч после ГД
1-я группа, n=16	Hb, г/л	71,0±0,8**	65,0±1,3**	67,01±1,9**	67,01±1,7**
	Э, ×10 ¹² /л	1,9±0,3*	1,7±0,1*	1,8±0,3*	1,8±0,2*
	Т, ×10 ⁹ /л	168±1,3**	134,0±1,7**	152,0±2,8**	165,0±1,2**
2-я группа, n=16	Hb, г/л	69,0±5,1**	64,0±3,7**	67,0±2,3**	68,0±1,7**
	Э, ×10 ¹² /л	2,1±0,3*	1,9±0,1*	1,8±0,2*	1,9±0,1*
	Т, ×10 ⁹ /л	178,2±3,1**	168,0±2,4**	169,0±2,5**	172,0±3,1**
3-я группа, n=16	Hb, г/л	67,0±0,9**	63,0±0,7**	65,0±0,8**	68,9±0,7**
	Э, ×10 ¹² /л	2,0±0,2*	1,8±0,1*	1,8±0,18	1,9±0,3*
	Т, ×10 ⁹ /л	180,0±1,7**	173,4±1,9**	182,0±1,9**	187,0±1,6**

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$ в сравнении с нормальными величинами.

Таблица 2

Изменение некоторых показателей свертываемости крови у больных с ХПН при профилактической антикоагулянтной терапии в различные сроки программного гемодиализа ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Показатели	Сроки наблюдения			
		Перед ГД	Через 4 ч после ГД	Через 24 ч после ГД	Через 48 ч после ГД
1-я группа, n=16	Время свертываемости, мин	9,0±0,1	22,0±0,3*	12,0±0,3*	9,0±0,1
	ТВ, с	37,0±0,8	76,0±0,7**	65,0±0,8**	39,0±0,7
	АЧТВ, с	26,0±1,3	39,0±1,7*	28,0±1,8	28,0±1,9
2-я группа, n=16	Время свертываемости, мин	9,0±0,1	13,0±0,2*	10,0±0,1	10,0±0,2
	ТВ, с	38,0±0,5	62,0±0,7**	39,0±0,5	39,0±0,7
	АЧТВ, с	29,0±1,3	31,0±1,7*	27,0±1,8	29,0±1,7
3-я группа, n=16	Время свертываемости, мин	13,0±0,2*	15,0±0,1*	14,0±0,1*	13,0±0,3*
	ТВ, с	37,0±0,7	35,0±0,8	38,0±0,5	36,0±0,5
	АЧТВ, с	37,0±1,0*	35,0±1,3*	37,0±1,7*	39,0±1,4*

* p<0,05.

** p<0,01 в сравнении с нормальными величинами.

2-й группы, однако, степень выраженности этих изменений была менее значительной: через 4 ч от момента окончания ГД время свертываемости увеличивалось на 44%, ТВ — на 80%, АЧТВ — на 25%. У пациентов, получавших клексан, закономерность изменения изучаемых показателей была принципиально иной: время свертываемости крови и АЧТВ были постоянно повышены на 40—56%, а ТВ не изменялось (табл. 2).

Сроки тромбирования АВШ значительно различались между группами больных: в 1-й группе пациентов тромбоз АВШ наступал через 2 нед, во 2-й — через 2—3 нед, в 3-й — через 4 нед (табл. 3).

Случаев геморрагических осложнений ни в одной из сравниваемых групп больных не отмечено.

При визуальном осмотре и отмывании частей диализной системы у пациентов, получавших гепарин и надропарин, в 70% случаев обнаружено частичное тромбирование капилляров, капилляриц и ловушек; при назначении клексана описанные явления зарегистрированы в 13% случаев.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди исследованных гепаринов наибольшей эффективностью обладал эноксапарин (клексан), при профилактическом введении которого

больным с ХПН, находившимся на программном гемодиализе, не требовалось дополнительной гепаринизации экстракорпорального контура. При этом частичная тромботизация диализной системы была значительно ниже, а полное тромбирование АВШ наступало на 1—2 нед позже, чем в случаях применения гепарина и надропарина. Толерантность к эноксапарину в сравнении с гепарином и

надропарином оказалась выше, что подтверждается отсутствием значительного влияния на количество тромбоцитов периферической крови и стабильными показателями ТВ у 3-й группы больных. Описанный феномен, по-видимому, связан с фармакологическими свойствами эноксапарина, обеспечивающими стабильно высокую концентрацию препарата в крови, и отсутствием заметного влияния на систему тромбина и тромбоциты. Препарат снижает активность фактора Хаггемана, что более выгодно для профилактики тромбообразования, чем воздействие на нижележащие фазы фибринообразования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эноксапарин (клексан) с учетом его эффективности и безопасности может быть препаратом выбора для профилактической антикоагулянтной терапии больным с ХПН, находящимся на программном гемодиализе через АВШ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рябов С.И., Бондаренко Б.Б. О классификации хронической почечной недостаточности // Клиническая медицина.—1975.—№ 10.—С. 100—105.
2. Сидоренко Б.А., Заикина Н.В., Преображенский Д.В. Эноксапарин и другие низкомолекулярные гепарины в кардиологии // Кардиология.—1998.—№ 10.—С. 82—89.
3. Dechelette F., Jurkovitz C., Pouzol P. et al. Enoxaparin during renal dialysis in 46 patients with chronic renal failure and with high risk of bleeding // XI th International Congress on thrombosis and haemostasis.—Brussel. July 6—10, 1987.
4. Hirsh J., Levine M.N. Low molecular weight heparin // Blood.—1992.—Vol. 79.—P. 1—17.
5. Planes A. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement by klexan // XI th International congress on thrombosis and haemostasis.—Brussel. July, 6—10, 1987.
6. Pouzol P., Polack B., Dechelette F. et al. Enoxaparin in hemodialysis. Evaluation of optimal dosage // Communication Franck Society of Hematology.—November, 21—22, 1986.
7. Wolf H. Low molecular weight heparin // Med. Clin. North. Amer.—1994.—Vol. 78.—P. 733—734.

Поступила в редакцию 20.01.99 г.

Таблица 3

Сроки полного тромбирования АВШ в зависимости от применяемого антикоагулянта

Сроки тромбирования АВШ	Применяемый антикоагулянт		
	Гепарин	Надропарин (Фраксипарин)	Эноксапарин (Клексан)
1-я неделя	—	—	—
2-я неделя	+	—	—
3-я неделя	+	+	—
4-я неделя	+	+	+

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616-008.9:616.61-008.64-036.12-085.38

К.Л.Райхельсон, А.Ю.Земченков, В.А.Эдельштейн, С.Л.Гаврик, Г.Ю.Дмитриева

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, КОРРИГИРУЕМОЙ ПОСТОЯННЫМ АМБУЛАТОРНЫМ ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ДИАЛИЗОМ

K.L.Rajkhelson, A.Yu.Zemchenkov, V.A.Edelshtein, S.L.Gavrik, G.Yu.Dmitrieva

THE INCIDENCE OF PROTEIN-ENERGY MALNUTRITION IN PATIENTS WITH THE END-STAGE OF CHRONIC RENAL FAILURE CORRECTED BY CONTINUOUS AMBULATORY PERITONEAL DIALYSIS

Кафедра гастроэнтерологии и диетологии Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования, отделение диализа Санкт-Петербургского клинического центра передовых медицинских технологий, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено обследование нутриционного статуса 31 больного с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение постоянным амбулаторным перитонеальным диализом. Оценка состояния питания проводилась двукратно, до и через 6 мес после коррекции пищевого рациона. При первом измерении белково-энергетическая недостаточность (БЭН) отсутствовала у 9,7% больных, БЭН легкой степени отмечалась у 25,8% больных, среднетяжелой — у 54,8%, тяжелая — у 9,7%. При втором измерении — после коррекции пищевого рациона — БЭН отсутствовала у 12% пациентов, легкая степень БЭН наблюдалась у 48%, среднетяжелая — у 36%, тяжелая — у 4%. Выявлена большая распространенность БЭН у больных сахарным диабетом. Наибольшую прогностическую значимость среди нутриционных маркеров имеет альбумин. На заболеваемость и смертность больных оказывает влияние развитие БЭН в форме квашиоркора. Оптимизация пищевого рациона позволяет частично корригировать БЭН, но не всегда способен нормализовать нутриционный статус.

Ключевые слова: хроническая почечная недостаточность, перитонеальный диализ, белково-энергетическая недостаточность, нутриционный статус.

ABSTRACT

The investigation of nutritional status was performed in 31 patients with chronic renal failure treated by continuous ambulatory peritoneal dialysis. The nutritional status was assessed twice: before and 6 months after correction of the food ration. The first measuring showed that 9,7% of the patients had no protein-energy malnutrition (PEM), light degree of PEM was noted in 25,8% of the patients, medium gravity in 54,8%, grave — in 9,7%. The second measuring — after correction of the food ration — showed that 12% of the patients had no PEM, light degree of PEM was noted in 48%, medium degree in 36%, grave — in 4% of the patients. Great incidence of PEM was found in patients with diabetes mellitus. Albumin is of the greatest prognostic value among nutritional markers. The morbidity and mortality are influenced by the development of PEM in the form of kwashiorkor. The optimized food ration allows PEM to be partly corrected, but is not always able to normalize the nutritional status.

Key words: chronic renal failure, peritoneal dialysis, protein-energy malnutrition, nutritional status.

ВВЕДЕНИЕ

Белково-энергетическая недостаточность (protein caloric malnutrition, БЭН) является одной из основных проблем лечения больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), получающих постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД).

По данным некоторых авторов, у 18—56% пациентов, получающих лечение ПАПД, имеются антропометрические и биохимические признаки недостаточного питания [11]. Недавние мультицентровые исследования показали,

что при проведении субъективной глобальной оценки по A.S.Detsky и соавт. [7] у 40% больных, находящихся на ПАПД, диагностируется БЭН среднетяжелой и тяжелой степени [15]. Результаты исследований, проведенных V.Gianfrancesco и соавт. [5], показали, что частота нутриционных нарушений при лечении перитонеальным диализом значительно выше, чем при гемодиализе: соответственно, 42,3 и 30,8%.

Развитие белково-энергетической недостаточности у больных с ХПН связано с тремя основными механизмами: снижением потребе-

ния основных нутриентов, увеличением их потерь и метаболическими нарушениями. К уже имеющимся изменениям белкового обмена, связанным с ХПН: протеинурии, потере метаболической функции почек, повышению уровня катаболических гормонов и резистентности к анаболическим гормонам, повреждению энергетического метаболизма в клетках и отрицательному энергетическому балансу; у диализных больных присоединяются дополнительные факторы, связанные с процедурой заместительной терапии. Пациенты, находящиеся на ПАПД, имеют более высокий уровень белковых потерь, чем другие группы нефрологических больных, вследствие, в первую очередь, потери белка в диализат, достигающей от 5,5 до 11,8 г/сут [11]. Снижение потребления нутриентов, связанное с диетическими ограничениями, усугубляется анорексией, часто встречающейся у этих больных. Кроме того, характерные для данного контингента перитониты усугубляют белковые потери. Дополнительную роль играют другие интеркуррентные заболевания, социально-экономические факторы и депрессия.

Нарушения питания имеют важное прогностическое значение, поскольку оказывают значительное влияние на выживаемость и уровень реабилитации среди данных групп больных.

Целью нашего исследования явилась оценка распространенности белково-энергетической недостаточности среди пациентов, получающих лечение ПАПД, и возможность ее коррекции, а также выявление основных маркеров нарушения питания и факторов риска, ведущих к тяжелым нутриционным расстройствам.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Нами был обследован 31 больной в возрасте 25—55 лет, получающий лечение ПАПД в течение 2—18 мес.

Нутриционная оценка проводилась согласно принципам, изложенным G.Guarneri [6], и включала в себя анализ диеты, субъективную глобальную оценку, антропометрию и лабораторные параметры.

Оценка диеты производилась путем анализа 3-дневных пищевых дневников с подсчетом общей калорийности и белкового компонента рациона и их сравнением с обычно рекомендуемыми нормами потребления (энергетическая ценность — 30—35 ккал/кг массы тела; белок — 1,2—1,5 г/кг массы тела для больных, находящихся на ПАПД, и 1,0—1,2 г/кг — для больных на гемодиализе) [11, 12]. Абсорбция глюкозы из диализата при проведении ПАПД не учитывалась.

Субъективная глобальная оценка (Subjective Global Assessment — SGA) проводилась согласно методике A.S.Detsky и соавт. [7]: наличие потери массы тела, анорексии, диспепсии,

оценка мышечного истощения и потери подкожно-жировой клетчатки, пастозности.

Антропометрические измерения включали в себя определение индекса массы тела (ИМТ), кожно-жировой складки над трицепсом (КЖСТ) калипером Ланга и окружности плеча (ОП), из которых рассчитывалась окружность мышц плеча (ОМП). Оценка тощей массы тела (ТМТ) проводилась по методу P.E.Watson и соавт. [14]. Полученные результаты антропометрии сравнивались с возрастными нормами [1, 3, 13].

Из лабораторных параметров определяли альбумин плазмы и абсолютное число лимфоцитов.

Нутриционный статус оценивали по модифицированной нами системе Bilbrey—Cohen [4] на основании 6 параметров (субъективная оценка, ИМТ, КЖСТ, ОМП, альбумин, абсолютное число лимфоцитов). Каждый из параметров оценивался в 0 баллов, если не отличался от возрастных норм, 1 балл — если был незначительно снижен; 2 балла — если был умеренно снижен и 3 балла — при значительном снижении. Суммарная оценка 0—1 балл трактовалась как нормальное нутриционное состояние, 2—6 баллов — легкая степень, 7—12 баллов — средняя степень, 13—18 баллов — тяжелая степень белково-энергетической недостаточности.

При диагностировании БЭН мы придерживались Международной классификации болезней и причин смерти 10-го пересмотра, выделяющей три формы состояний недостаточного питания: маразм, квашиоркор, маразм-квашиоркор. В случае, если выраженность клинической симптоматики не полностью соответствовала вышеуказанным формам, состояние больного расценивалось как тенденция соответственно к маразму, квашиоркору и сочетанной форме (в дальнейшем в тексте форма БЭН и тенденция к ней объединяются под общим названием формы).

Из дополнительных факторов оценивались длительность заместительной терапии, режим диализа, длительность течения ХПН, показатели азотемии (креатинин, мочевины), уровень гемоглобина, суточный диурез, суточная потеря альбумина, частота и длительность госпитализаций за период наблюдения, частота перитонитов. Адекватность перитонеального диализа обеспечивалась поддержанием недельного КТ/V, вычисляемого по методу P.K.Keshaviah и соавт. [9], на уровне выше 1,9, а гемодиализа — поддержанием КТ/V выше 1,2.

Определение всех показателей осуществлялось двукратно с разницей в 6 мес.

Всем больным, у которых на первом этапе обследования был выявлен дефицит белкового компонента рациона, проводилась его коррекция белковым изолятом Супро 760 (Protein Technologies International, Голландия), рекомендуемым для питания больных с ХПН [2]. Назна-

чаемое количество белкового изолята зависело от уровня отклонения потребляемого белка от вышеуказанных норм и достигало 50 г/сут.

Статистический анализ проводили с помощью методов Стьюдента и Фишера. За достоверные данные принимались при вероятности $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди больных наблюдали 8 пациентов с сахарным диабетом (СД), остальные с диагнозами хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, поликистоз почек (соответственно, 8, 12 и 3 больных). За период проведения исследования умерли 6 больных.

Пациенты с СД были моложе ($37,03 \pm 10,3$ и $46,8 \pm 11,1$ лет). В остальном различий между группами с СД и другими видами основной патологии не отмечалось. В том числе не выявлено различий в уровне гемоглобина, частоте госпитализаций и смертности. Суточная потеря альбумина при первом измерении была выше при СД ($6,57 \pm 2,92$ и $8,62 \pm 1,43$ г/сут), затем сравнялась в обеих группах.

При оценке нутриционного статуса была выявлена высокая распространенность БЭН среди исследуемых больных. В качестве сравнения приведем данные по распространенности БЭН, полученные нами при обследовании в аналогичных условиях 31 больного, получающего заместительную терапию хроническим гемодиализом (ГД). Группы больных, находящихся на ПАПД и ГД, имели сходную структуру по основным параметрам (возрасту, полу, характеристикам заболеваний) (рис. 1).

При первом измерении БЭН отсутствовала у 3 (9,7%) больных, получающих лечение как ГД, так и ПАПД. БЭН легкой степени отмечалась у 21 (67,7%) больных на ГД и у 8 (25,8%) больных

ПАПД, среднетяжелой — соответственно, у 7 (22,6%) и 17 (54,8%), тяжелой — у 0 (0,0%) и 3 (9,7%). При втором измерении — после коррекции пищевого рациона — БЭН также отсутствовала в приблизительно равной пропорции у больных на ГД и ПАПД — у 3 (10,3%) и 3 (12%) пациентов. Легкая степень БЭН наблюдалась у 3 (72,5%) и 12 (48%), среднетяжелая — у 5 (17,2%) и 9 (36%), тяжелая у 0 (0,0%) и 1 (4%).

Таким образом, по нашим данным, БЭН часто встречается среди больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих различные виды заместительной терапии. Однако тяжесть нутриционных нарушений у больных, находящихся на ПАПД, значительно выше ($p < 0,01$).

При оценке тяжести БЭН при лечении ПАПД отдельно рассматривались больные с различным генезом почечной недостаточности: диабетической нефропатией и другими вышеуказанными заболеваниями (рис. 2).

При первом измерении нормальный нутриционный статус наблюдался только у пациентов без СД (3 пациента — 13%). Легкая форма БЭН была диагностирована у 4 (17,5%) больных без СД и 4 (50%) с СД, среднетяжелая — у 13 (56,5%) с СД и 4 (50%) без СД, тяжелая — 3 (13%) без СД.

При оценке структуры БЭН выявлено, что маразм наблюдался у 12 (65%) больных без СД и 2 (25%) с СД, квашиоркор, соответственно, у 2 (6,5%) и 0 (0%), маразм-квашиоркор у 6 (19,4%) и 6 (75%) (рис. 3).

При втором измерении: нормальный нутриционный статус определялся у 3 (15,7%) больных без СД, легкая форма БЭН была диагностирована у 4 (66,7%) больных СД и 8 (42,1%) без СД, среднетяжелая — у 2 (33,3%) с СД и 7 (36,9%) без СД, тяжелая — у 1 (5,3%) без СД. Маразм наблюдался у 6 (37,5%) больных без СД



Рис. 1. Распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) среди больных с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих заместительную терапию гемодиализом и постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

а — распространенность БЭН до коррекции пищевого рациона; б — распространенность БЭН после коррекции пищевого рациона.

ГД — гемодиализ; ПД — перитонеальный диализ.

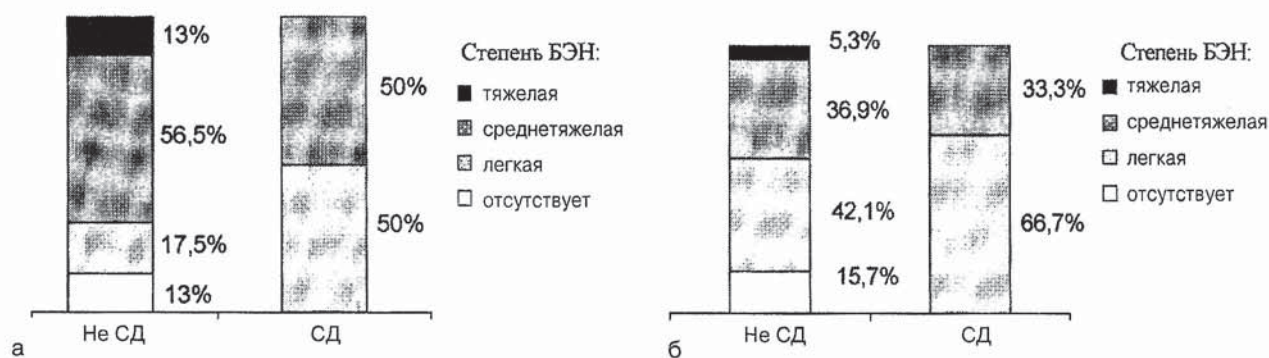


Рис. 2. Распространенность белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных с различным генезом хронической почечной недостаточности, получающих заместительную терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

а — распространенность БЭН до коррекции пищевого рациона; б — распространенность БЭН после коррекции пищевого рациона.
СД — пациенты с сахарным диабетом; не СД — пациенты с другими видами основной патологии.

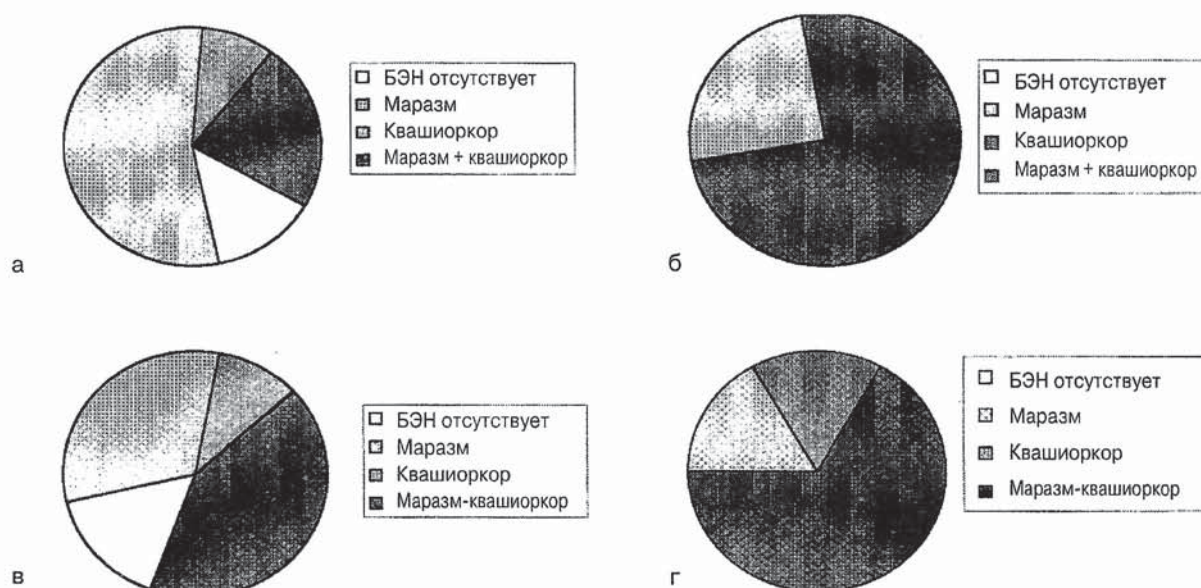


Рис. 3. Распространенность различных форм белково-энергетической недостаточности (БЭН) у больных с различным генезом хронической почечной недостаточности, получающих заместительную терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом.

а — до коррекции пищевого рациона (не СД); б — до коррекции пищевого рациона (СД);
в — после коррекции пищевого рациона (не СД); г — после коррекции пищевого рациона (СД).
СД — пациенты с сахарным диабетом; не СД — пациенты с другими видами основной патологии.

и 1 (16,7%) с СД, квашиоркор, соответственно, у 2 (12,5%) и 1 (16,7%), маразм-квашиоркор — у 8 (50%) и 4 (66,7%).

Результаты по основным нутриционным показателям представлены в табл. 1.

Больные сахарным диабетом по сравнению с другими видами первичной патологии чаще имели субъективные признаки недостаточного питания. В то же время ИМТ у больных с СД не был сниженным. Не отмечалось достоверных различий в степени снижения ОП. При втором измерении отмечалось более частое уменьшение ОМП у диабетиков, хотя и до легкой степени. У больных без СД при первом обследовании чаще отсутствовала гипоальбуминемия, но в то же время именно в этой группе у пациентов наблюдались наиболее низкие значения альбумина. У

больных без СД чаще выявлялась выраженная лимфопения. В первом измерении диабетики имели более низкие показатели КЖСТ, в дальнейшем эти различия нивелировались.

Данные по средним антропометрическим показателям приведены в табл. 2.

Если средние антропометрические показатели мужчин с СД и без СД были незначительно снижены по сравнению с нормой и не имели выраженных различий между собой, то у женщин отмечалось значительное прогрессирующее снижение ТМТ, более выраженное у больных с СД.

Отдельно проводился анализ взаимосвязи изучаемых показателей с альбумином, являющимся, по мнению многих авторов [8, 13], важнейшим прогностическим параметром.

Таблица 1

Основные нутриционные показатели больных

Показатели	Степень снижения показателя			
	Отсутствует	Легкая	Умеренная	Выраженная
1-е измерение (до коррекции пищевого рациона)				
СГО:				
без СД	60,9 (50,5—69,7)	26,0 (17,4—35,6)	8,7 (3,8—15,5)	4,3 (1,1—25,1)
СД	25,0 (3,15—41,7)	50,0 (18,05—81,9)	12,5 (2,6—42,1)	12,5 (2,6—42,1)
ИМТ:				
без СД	83,0 (74,0—89,75)	9,0 (3,8—15,5)	9,0 (3,8—15,5)	0,0 (0—1,1)
СД	100,0 (88,4—100)	0,0 (0—10,5)	0,0 (0—10,5)	0,0 (0—10,5)
ОП:				
без СД	74,0 (64,3—82,55)	17,0 (10,2—26,0)	9,0 (3,8—15,5)	0,0 (0—1,1)
СД	63,0 (28,5—90,4)	25,0 (3,15—59,55)	12,0 (0,49—41,5)	0,0 (0—10,5)
ОМП:				
без СД	34,8 (25,15—44,9)	0,0 (0—28,0)	8,7 (3,8—15,5)	4,3 (1,1—9,6)
СД	37,5 (9,5—71,4)	37,5 (9,5—71,4)	25,0 (3,15—59,55)	0,0 (0—10,5)
КЖСТ:				
без СД	65,2 (55,0—74,8)	0,0 (0—10,5)	8,7 (3,8—15,5)	26,1 (17,4—35,6)
СД	25,0 (3,1—59,55)	25,0 (3,1—59,55)	25,0 (3,1—59,55)	25,0 (3,1—59,55)
Альбумин:				
без СД	60,9 (50,5—69,7)	26,1 (17,4—35,6)	8,7 (3,8—15,5)	4,3 (1,1—25,1)
СД	25,0 (3,15—71,4)	50,0 (18,05—81,9)	25,0 (3,15—71,4)	0,0 (0—10,5)
Лимфоциты:				
без СД	30,5 (21,35—40,45)	13,0 (39,8—20,8)	13,0 (39,8—20,8)	43,5 (33,35—53,9)
СД	37,5 (9,5—71,4)	12,5 (2,6—42,1)	25,0 (3,15—59,55)	25,0 (3,15—59,55)
2-е измерение (после коррекции пищевого рациона)				
СГО:				
без СД	57,0 (45,5—67,5)	33,3 (23,9—42,45)	14,3 (7,8—22,35)	0,0 (0—1,1)
СД	0 (0—10,5)	66,7 (32,6—92,95)	33,3 (7,0—67,25)	0,0 (0—10,5)
ИМТ:				
без СД	80,1 (71,2—86,7)	14,3 (7,8—22,35)	4,8 (1,35—10,2)	0,0 (0—1,1)
СД	100,0 (88,4—100)	0 (0—10,5)	0 (0—10,5)	0,0 (0—10,5)
ОП:				
без СД	71,4 (61,5—80,3)	28,6 (19,7—38,45)	0 (0—1,1)	0,0 (0—1,1)
СД	83,3 (51,8—99,45)	16,7 (0,55—48,2)	0 (0—10,5)	0,0 (0—10,5)
ОМП:				
без СД	57,1 (46,5—67,1)	28,6 (19,7—38,45)	14,3 (7,8—22,35)	0,0 (0—1,1)
СД	16,7 (0,55—48,2)	83,3 (51,8—99,45)	0 (0—10,5)	0,0 (0—10,5)
КЖСТ:				
без СД	61,9 (50,55—79,4)	4,8 (1,35—10,2)	9,5 (4,3—16,5)	23,8 (15,5—33,2)
СД	66,7 (32,6—92,95)	0 (0—10,5)	16,7 (0,55—48,2)	16,7 (0,55—48,2)
Альбумин:				
без СД	42,9 (32,8—53,3)	42,9 (32,8—53,3)	14,3 (7,8—22,35)	0,0 (0—1,1)
СД	16,7 (0,55—48,2)	50 (18,05—81,9)	16,7 (0,55—48,2)	16,7 (0,55—48,2)
Лимфоциты:				
без СД	28,7 (19,8—38,55)	4,7 (1,3—10,1)	19,5 (12,0—28,4)	47,6 (37,3—58,0)
СД	66,7 (32,6—92,95)	16,7 (0,55—48,2)	16,7 (0,55—48,2)	0,0 (0—10,5)

Примечание. Здесь и в табл. 2: СГО — субъективная глобальная оценка; ИМТ — индекс массы тела; КЖСТр — кожно-жировая складка над трицепсом; ОП — окружность плеча; ОМП — окружность мышц плеча; ТМТ — тощая масса тела; СД — пациенты с сахарным диабетом; без СД — пациенты с другими видами основного заболевания; 1-е измерение — до коррекции рациона; 2-е измерение — после коррекции рациона. Все данные приведены в процентах.

Выявлен высокий уровень связи снижения альбумина с исходом: у всех больных, умерших за период наблюдения, отмечалась предшествующая гипоальбуминемия (100% против 38,5%, $p < 0,05$) у больных, продолжающих лечение.

При первом обследовании обнаружено, что у пациентов с гипоальбуминемией чаще име-

лась небольшая длительность предшествующего лечения: срок проведения заместительной терапии до 1 года отмечался у 62,5% (37,1—84,4%), более 1 года — у 27,5% (8,7—50,5%), $p < 0,05$.

При втором измерении выявлена связь гипоальбуминемии со следующими факторами: наличием клинически выраженных сопутствующих

Таблица 2

Антропометрические показатели у больных сахарным диабетом и другими видами основного заболевания

Характеристики пациентов	ИМТ, кг/м ²	КЖСТр, см	ОП, см	ОМП, см	ТМТ, %
Не СД					
Мужчины					
1-е измерение	21,81±3,36	0,85±0,38	24,25±3,01	21,56±2,15	75±17
2-е измерение	21,75±2,23	0,87±0,56	25,14±1,46	22,41±1,33	80±4
Женщины					
1-е измерение	23,71±3,96	1,63±0,55	27,13±4,23	20,22±7,34	69±6
2-е измерение	24,49±4,70	1,77±0,53	27,04±4,53	21,49±3,93	34±7
Женщины с не СД (1-е и 2-е измерение)					p<0,01
СД					
Мужчины					
1-е измерение	25,10±3,76	0,84±0,11	25,83±2,52	23,20±2,70	78±4
2-е измерение	24,36±2,96	0,88±0,24	24,75±1,06	21,99±0,31	80±7
Женщины					
1-е измерение	22,05±1,24	1,23±0,67	23,60±1,67	19,72±2,59	69±2
2-е измерение	22,36±0,67	1,36±0,44	23,63±1,38	19,34±0,59	35±2
Женщины с СД (1-е и 2-е измерение)					p<0,01
Женщины с СД и с не СД		p<0,01			p<0,01

ших заболеваний, в том числе гастроинтестинального тракта (у 87,5% в сравнении с 44,4%, $p<0,01$), длительностью заместительной терапии менее 1 года (у 44,4% в сравнении с 12,5%, $p<0,05$). У больных с гипоальбуминемией отмечались более низкие показатели гемоглобина как в первом, так и во втором исследовании (44,0 и 0%, $p<0,01$).

Снижение антропометрических показателей на первом этапе исследования отмечалось с большей частотой среди тех больных, у которых в дальнейшем наблюдалось падение значений альбумина (снижение показателей КЖСТ у 55,6 и 12,5%, ОМП у 72,2 и 37,5%, $p<0,01$). В то же время, больные с гипоальбуминемией чаще имели сниженные показатели КЖСТ (55,6 и 12,5%, $p<0,01$), что характеризует БЭН в форме маразма, однако у них не наблюдалось более выраженного уменьшения показателей соматического белка (снижение ОМП, соответственно, у 61,0 и 50,0%), что свидетельствовало бы о параллельном истощении висцерального и соматического белка.

Показана связь между уровнем альбумина и наличием предшествующих госпитализаций ($p<0,01$).

В проведенном исследовании нами не выявлено достоверной взаимосвязи между нутриционными характеристиками и показателями азотемии, а также параметрами диализа (режимом и КТ/V). Не обнаружено также достоверной взаимосвязи между состоянием питания и уровнем суточной потери белка и потери белка в диализат.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наши данные подтверждают мнение о высокой распространенности БЭН у больных, получающих лечение ПАПД. При этом выявляется

более высокая распространенность нутриционных нарушений у обследованных нами больных по сравнению с результатами, опубликованными в большинстве развитых стран [8, 13, 15].

По нашим данным, согласующимся с мировыми [8, 13], пациенты с СД имеют больший риск развития нутриционных нарушений. В то же время БЭН тяжелой степени чаще развивалась у больных без СД. По нашему мнению, проблемы, связанные с СД, способствуют развитию умеренных нутриционных расстройств, однако появление тяжелых нарушений возможно только в силу сочетания ряда других причин.

Адекватное питание позволяет предотвратить или скомпенсировать выраженные нутриционные нарушения, однако даже при отсутствии алиментарных дефицитов возможно развитие умеренных форм БЭН.

В нашем исследовании не подтвердился общепринятый тезис, что риск развития БЭН у женщин выше, чем у мужчин. Однако среди женщин, в особенности с СД, наблюдалось прогрессирующее снижение ТМТ, что может быть объяснено меньшими общими белковыми запасами. В повышении, несмотря на нутриционные расстройства, ИМТ за счет увеличения жировых запасов организма возможно играет роль постоянная абсорбция глюкозы из диализата, которая, однако, не учитывалась в данном исследовании. Увеличение содержания жира в организме в большей степени характерно для пациентов с СД, что, вероятно, связано с особенностями регуляции метаболизма.

Показанная связь между уровнем альбумина и гемоглобина позволяет считать гемоглобин относительным нутриционным показателем висцерального белкового пула, поскольку причиной анемии у больных с ХПН, наряду с инток-

сикацией, инфекцией, кровопотерей, снижением инкреторной функции почечной ткани и т. п., является дефицит белка и других основных нутриентов.

На наш взгляд, снижение антропометрических нутриционных показателей, отражающих развитие белково-энергетической недостаточности в форме маразма, не влияет на изучавшиеся параметры состояния больных, получающих лечение ПАПД, однако может явиться предшественником возникновения белково-энергетической недостаточности в форме квашиоркора, выражающегося истощением висцерального пула белка. К развитию квашиоркора более склонны больные с СД.

Вышеуказанные данные согласуются с точкой зрения, рассматривающей квашиоркор как результат дефицита адаптационных резервов организма [10].

Частое наличие гипоальбуминемии у больных в начальном периоде ПАПД (до 1 года) связано не только с малобелковой диетой на додиализном этапе, но и с тяжестью их состояния в связи с уремической интоксикацией. По мере улучшения общего состояния организма на фоне заместительной терапии происходит восстановление адаптивных функций, и даже в условиях неадекватного поступления нутриентов развитие белково-энергетического дефицита манифестируется в форме маразма.

Появление в дальнейшем у больных заболеваний и осложнений, влияющих на резистентность организма, в том числе анемии, приводит к развитию более неблагоприятной прогностически формы белково-энергетической недостаточности — квашиоркора.

Высокий уровень взаимосвязи между гипоальбуминемией (наличием квашиоркора) и летальностью среди больных, получающих заместительную терапию ПАПД, подтверждает мнение о том, что истощение висцерального пула белка является отражением срыва адаптации.

Отсутствие взаимосвязи между нутриционным статусом и показателями азотемии, а также параметрами заместительной терапии, вероятно, свидетельствует, что в указанном диапазоне адекватности диализа данные факторы не оказывают непосредственного влияния на состояние питания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные нами результаты подтверждают высокую распространенность БЭН среди больных, находящихся на ПАПД, и высокую прогностическую значимость ранней диагностики нутриционных нарушений. По нашему мнению, развитие БЭН в форме маразма не оказывает выраженного влияния на заболеваемость и смертность пациентов, получающих

заместительную терапию ПАПД. В то же время снижение соматометрических показателей зачастую предшествует и/или сопровождается прогностически неблагоприятную форму БЭН — квашиоркор. Мы склонны рассматривать развитие квашиоркора как результат нарушения адаптационных процессов.

Оптимизация пищевого рациона позволяет предотвратить или скомпенсировать выраженные нутриционные нарушения. Однако даже в условиях адекватного поступления нутриентов возможно развитие легких и среднетяжелых форм БЭН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Луфт В.М., Ткаченко Е.И. Трофологическая недостаточность и критерии ее диагностики // Воен.-мед. журн.—1993.—№ 12.—С. 21—24.
2. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39—46.
3. Попова Т.С., Тамазашвили Т.Ш., Шестопалов А.Е. Парентеральное и энтеральное питание в хирургии.—М.: М-сити, 1996.
4. Bilbrey G.L., Cohen T.L. Identification and treatment of protein-caloric malnutrition in chronic hemodialysis patients // Dial. Transplant.—1989.—Vol. 18, № 4.—P. 669—677.
5. Cianciaruso B., Brunori G., Koopel I.D. et al. Cross-sectional comparison of malnutrition in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients // Amer. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 26, № 3.—P. 475—486.
6. Guarneri G., Toido G., Situlin R. et al. The assessment of nutritional status in chronically uremic patient // Contr. Nephrol.—1989.—Vol. 72.—P. 73—103.
7. Detsky A.S., McLaughlin J.R., Baker J.P. What is subjective global assessment of nutritional status? // J. PEN.—1987.—Vol. 1, № 1.—P. 8—13.
8. Ikizler T.A., Hakim R.M. Nutrition in end-stage renal disease // Kidney Int.—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 343—357.
9. Keshaviah P.K., Nolph K.D., Van Stone J.C. The peak concentration hypothesis // Perit. Dial. Int.—1987.—Vol. 9.—P. 257—260.
10. Kinney J.M., Weissman C. Forms of malnutrition in stressed and unstressed patient // Clinics Chest Med.—1986.—Vol. 7, № 1.
11. Lindholm B., Bergstorm J. Nutritional requirements of peritoneal dialysis patients // The Textbook of Peritoneal Dialysis / Ed. R.Gokal, K.D.Nolf.—Dordrecht: Kluwer Academic Publishers.—1994.—P. 443—472.
12. Modern Nutrition in Health and Disease / Ed. M.E.Shils, J.A.Olson, M.Shike.—Williams and Wilkins.—1994.
13. Scanziani R., Dosio B., Bonforte G., Surian M. Nutritional parameters in diabetic patients on CAPD // Advances in Peritoneal Dialysis.—1996.—Vol. 12.—P. 280—283.
14. Watson P.W., Watson I.D., Batt R.D. Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements // Amer. J. Clin. Nutr.—1980.—Vol. 33, № 1.—P. 27—39.
15. Young G.A., Koopel J.D., Lindholm B. et al. Nutritional assessment of continuous ambulatory peritoneal dialysis patients: an international study // Amer. J. Kidney Dis.—1991.—Vol. 17, № 3.—P. 462—472.

Поступила в редакцию 16.11.98 г.

© М.М.Волков, 1999
УДК 616.12-008.331.1:616.61-008.64-036.12-085.38

М.М. Волков

ВЛИЯНИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДОДИАЛИЗНЫЙ ПЕРИОД НА РЕЗУЛЬТАТЫ ГЕМОДИАЛИЗА

M.M. Volkov

THE INFLUENCE OF ARTERIAL HYPERTENSION BEFORE DIALYSIS ON THE RESULTS OF HEMODIALYSIS TREATMENT

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Для оценки влияния тяжести артериальной гипертензии (АГ) в додиализном периоде на результаты гемодиализа (ГД) проведено ретроспективное динамическое наблюдение показателей АГ у 138 диализных больных.

По нашим данным, уровень артериального давления (АД) в додиализном периоде хронической почечной недостаточности (ХПН) оказывает сильное влияние на гипертензию при ГД. Это значит, что, несмотря на снижение АД после начала диализной терапии, у пациентов с более высокой АГ при ХПН наблюдаются более высокие значения АД на ГД. Выявлена закономерная динамика АД на разных этапах течения заболевания, предложены эмпирические формулы для предсказания уровня АД после начала диализной терапии.

В додиализном периоде по мере прогрессирования ХПН АД повышается, причем в большей степени у больных с более низким АД в доазотемическом периоде. В начальном периоде ГД АД снижается и тем значительно, чем выше была АГ в преддиализном периоде. В дальнейшем, во время лечения ГД, выраженность АГ продолжает уменьшаться, причем значительно: у пациентов с более высокой АГ в начальном периоде ГД, у больных, получавших бикарбонатный ГД по сравнению с ацетатным и при более длительных сроках диализного лечения. Высокая азотемия в момент начала ГД приводит к повышению АД на 1-м году ГД. Кроме того, на уровень АГ умеренное влияние оказывает диагноз: в период выраженного нарушения функции почек и на ГД уровень АД выше у больных с хроническим гломерулонефритом (ХГН) по сравнению с хроническим пиелонефритом (ХП) и поликистозом почек (ПКП).

Ключевые слова: артериальная гипертензия, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, хроническая почечная недостаточность, гемодиализ.

ABSTRACT

The retrospective dynamic follow-up of 138 patients was carried out to evaluate the influence of the severity of arterial hypertension on the results of hemodialysis treatment.

Our data suggest strong correlation between the blood pressure level (BP) during the chronic renal failure period before dialysis and BP on hemodialysis treatment. It means that although AP decreased in patients with high BP at the chronic renal failure period they had higher BP being on hemodialysis treatment. Some regular changes of BP at different periods of renal disease were revealed. Several formulas are proposed for prediction of the patient's BP level after starting chronic dialysis treatment. We showed that BP rises during renal failure progression and that patients with high hypertension before azotemia had higher BP at the azotemic period. After the beginning of regular dialysis treatment significantly decreased BP took place and the changes were more remarkable (in absolute values) in patients with high BP before dialysis. During the period of regular dialysis treatment there was further decrease of BP and it was more considerable in patients with higher BP at the initial period of hemodialysis, in the cases of using bicarbonate dialysis and in longer dialysis treatment. Severe azotemia at the beginning of dialysis treatment results in rising BP during the 1st year of dialysis treatment. The diagnosis renal pathology has some influence on the BP level: patients with chronic glomerulonephritis during the azotemic period and on dialysis treatment have higher hypertension compared with those having pyelonephritis and polycystic kidney disease.

Key words: arterial hypertension, systolic blood pressure, diastolic blood pressure, chronic renal failure, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Уровень АГ у больных на хроническом ГД имеет существенное прогностическое значение [1, 3, 4]. Хорошо известно, что основной причиной смерти больных на ГД является патология сердечно-сосудистой системы (инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, цереброваскулярные осложнения, остановка сердца) [10]. Артериальная гипертензия является важнейшим фактором риска развития этих состояний. АГ у больных на ГД отмечается часто, хотя данные различаются у разных авторов [1, 9, 13].

Факторы, определяющие уровень АГ на ГД, изучены недостаточно, данные противоречивы. Многие авторы отмечают лучший контроль АД у больных на бикарбонатном гемодиализе, по сравнению с ацетатным ГД за счет меньшего сосудистого сопротивления [15] и изменений объема плазмы во время сеансов ГД [6, 12], что позволяет легче проводить достаточную дегидратацию больных, хотя эти данные неоднозначны. Значительная роль в развитии АГ на ГД принадлежит задержке натрия и воды, такая АГ может корректироваться диализным лечением. Однако роль гипергидратации в развитии АГ не вполне однозначна — у значительной части больных АГ остается после достижения достаточной дегидратации. Более того, в некоторых исследованиях не найдено связи между АД и междиализными прибавками массы тела.

Таким образом, выраженность АГ на ГД не объясняется только проводимой терапией и в значительной степени зависит от особенностей механизмов АГ у данного больного. Следовательно, можно предполагать связь уровня АГ до ГД и во время диализного лечения. Актуальность проблемы заключается в возможности прогнозирования течения АГ на ГД, что может помочь оптимизировать контроль АГ на ГД.

Однако вопрос о связи между уровнями АГ в додиализном периоде заболевания и на ГД, по данным доступной литературы, специально не исследовался. Мнения о значимости АГ при ХПН для последующего лечения ГД противоречивы.

В начале широкого применения ГД в 60-х годах АГ до ГД придавали большое значение и при отборе больных для лечения ГД отказывали пациентам с длительной АГ и ее осложнениями [7, 8], хотя влияние уровня АГ при ХПН на результаты ГД не анализировалось. В дальнейшем стала преобладать точка зрения о возможности легкой коррекции гипертензии после начала диализной терапии [1, 2], хотя результатов анализа динамики АГ авторы не приводят.

Данные о влиянии диагноза почечного заболевания на уровень АГ на ГД противоречивы. Некоторые авторы показали, что у больных с

тубулоинтерстициальными заболеваниями АГ встречается реже, а при ХГН, первичных сосудистых заболеваниях, диабетической нефропатии ее частота достигала 90—100% [14]. Другие исследователи не нашли различий по уровню АД в группах диализных больных с ХГН и ПКП [11]. В отдельных работах была выявлена связь тяжести АГ в начальном периоде ГД с уровнем азотемии и показано, что АД было выше в группе больных с поздним началом ГД [5].

Таким образом, АГ к началу ГД встречается почти у всех больных, часто отмечается на ГД, неблагоприятно влияет на выживаемость за счет ускорения развития атеросклероза, усугубления сердечной недостаточности. Однако, по данным литературы, не определялись характер влияния АГ в додиализном периоде течения заболевания на результаты лечения ГД и динамика АД на разных этапах течения заболевания почек и факторы, ее определяющие.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Течение заболевания почек было изучено у 138 больных — от момента начала или выявления болезни почек до окончания наблюдения при ГД.

У большинства пациентов — 66,7% — диагностирован ХГН, у 11,6% больных было сочетание ХГН и ХП, у 12,3% — ПКП, существенно меньше было больных с ХП — 6,5% и лишь 4 пациента (2,9%) были с прочими заболеваниями почек. Морфологически диагноз ХГН был подтвержден у 47 (43,5%) больных.

В среднем в начале ГД возраст больных составлял $36,4 \pm 0,9$ года. Общая продолжительность наблюдения большинства больных (81,4%) превышала 10 лет и составляла в среднем 16,9 лет.

35,5% больных получали бикарбонатный ГД, 15,2% были переведены на этот метод лечения после кратковременного лечения ацетатным ГД, остальные 49,3% лечились менее совершенным ацетатным ГД.

Показатели, характеризующие АГ, определялись при ХПН IB ст. (доазотемический период), при ХПН IIB—IIIA ст. (преддиализный период), на 1-м году ГД (начальный период ГД) и за весь период ГД. Кроме того, АГ оценивалась на 2-м и 3-м году ГД. Наиболее значимыми оказались средние значения систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД), полученные по результатам неоднократных изменений АД. Уровень АД определялся на фоне проводимой гипотензивной терапии, причем интенсивность назначаемой гипотензивной терапии в значительной мере определялась тяжестью АГ.

Были определены факторы, влияющие на уровень АГ на разных этапах течения заболева-

ния, установлен характер связи АД в додиализном периоде и на ГД, динамика АД на разных этапах течения заболевания. С помощью многофакторных методов анализа были определены показатели, влияющие на уровень САД и ДАД на каждом этапе течения заболевания, и определена динамика АД на разных этапах течения заболевания.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Динамика АД до диализа и во время диализной терапии. За период ХПН наблюдалось значительное повышение систолического и диастолического АД (рис. 1). В начальном периоде ГД значительно снизилось АД по сравнению с периодом ХПН IIБ—IIIА ст. В ходе лечения ГД наблюдалось дальнейшее снижение АД относительно начального периода ГД, причем изменения ДАД были выражены более отчетливо.

Некоординированность динамики САД и ДАД нашла свое наглядное отражение в динамике пульсового АД (рис. 2) Пульсовое давление возрастало за период азотемии за счет

большого повышения САД, нежели ДАД, за этот период. В дальнейшем на 1-м году ГД и за весь период ГД пульсовое АД достоверно не изменялось, поскольку степени снижения САД и ДАД на 1-м году диализа и за весь период ГД существенно не различались.

Для определения характера влияния выраженности АД до ГД на результаты ГД исследована динамика АД (рис. 3), оцениваемая по уровню ДАД, в разные периоды течения заболевания в группах больных с различной выраженностью АД при ХПН IБ ст. (в группах без АД, с мягкой АД — с уровнем ДАД от 90 до 104 мм рт. ст., умеренной и выраженной АД — ДАД 105 мм рт. ст. и выше).

Выявлены следующие закономерности.

1. Во всей группе больных в период ХПН по мере нарастания азотемии АД повышается, после начала ГД АД существенно снижается, за период ГД отмечается дальнейшее снижение АД.

2. Различия в группах по уровню АД в период ранних стадий ХПН сохранялись и в период ГД, что свидетельствует о сильной связи гипертензии в додиализный период ХПН и

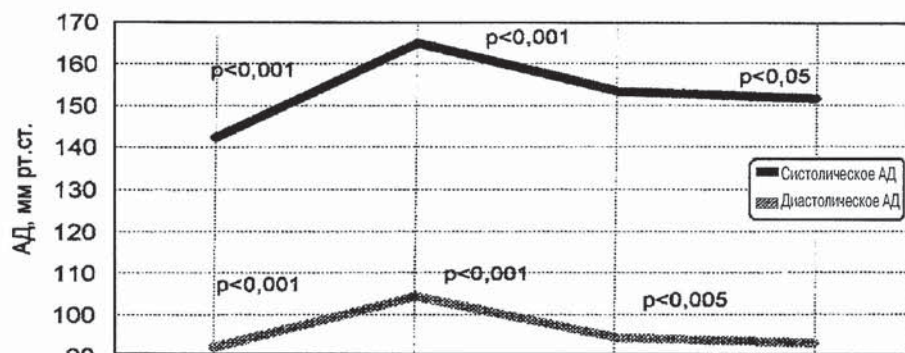


Рис. 1. Динамика гипертензии во всей группе больных.

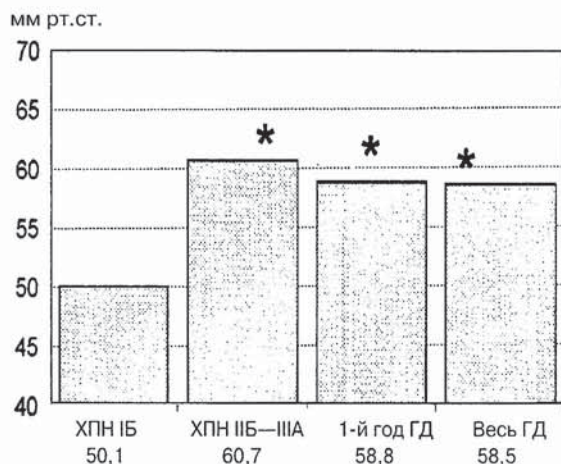


Рис. 2. Динамика пульсового АД.

* — $p < 0,001$ относительно ХПН IБ ст.

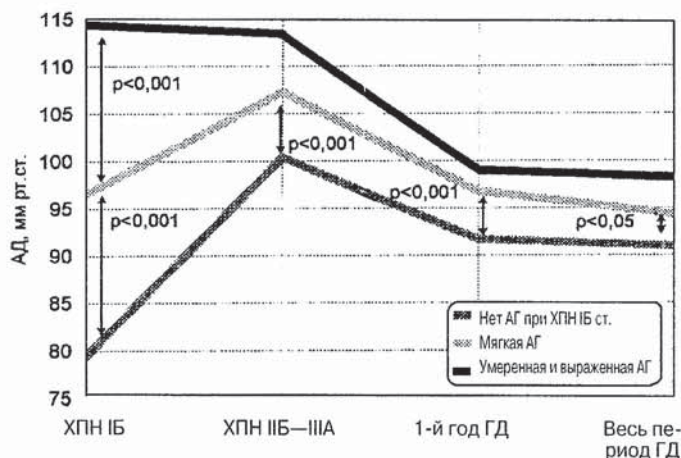


Рис. 3. Динамика диастолического АД в группах больных с различной выраженностью гипертензии при ХПН IБ ст.

на ГД. Это значит, что у больных с высокой АГ до ГД будут выше значения АД на ГД.

3. Значительнее повышалось АД в период азотемии у больных с более низкой АГ на доазотемическом этапе. Снижалось АД на 1-м году ГД и за весь период ГД более значительно у пациентов с более высоким АД на предыдущем этапе, т. е. отмечалась тенденция к уменьшению различий по уровню АГ в группах больных.

Таким образом, лечение гемодиализом приводит к снижению гипертензии и уменьшению степени индивидуальных различий в уровне АГ по сравнению с додиализным периодом ХПН.

На АД на 1-м году ГД, кроме уровня гипертензии в додиализном периоде некоторое влияние оказывает выраженность ХПН в момент начала диализного лечения. Уровень АД (причем только ДАД) был несколько ниже у больных с менее выраженной азотемией в момент начала ГД (рис. 4), что объясняется лучшей функцией почек на 1-м году ГД у этих пациентов.

На уровень АД определенно влиял диагноз (рис. 5). В период азотемии и при ГД АД было выше при ХГН по сравнению с ПКП и ХП, что, вероятно, связано с более сохранным диурезом у больных при этих заболеваниях.

Для определения динамики АД на ГД и факторов, ее определяющих, прослежена динамика САД и ДАД в течение первых 3 лет ГД (рис. 6). АД на 3-м году ГД по сравнению с 1-м годом снижалось, причем ДАД более значительно, чем САД. ДАД на 2-м году ГД достоверно снижалось по сравнению с 1-м годом, в то время как САД значительно не изменялось. На динамику АД на 2-м году ГД по сравнению с 1-м годом ГД, по данным многофакторного анализа, оказывал влияние только тип ГД, существенно влияющий на величину снижения как ДАД ($p < 0,001$), так и САД ($p < 0,005$). Эти данные свидетельствуют о том, что за первые 2 года при использовании бикарбонатного ГД АД корригировалось лучше, чем при ацетатном ГД.

Факторы течения заболевания, влияющие на уровень АГ и его динамику на разных этапах течения заболевания, по данным множественного регрессионного анализа

1. В доазотемическом периоде (ХПН IБ ст.) ни один из анализируемых факторов течения почечного заболевания не влиял на АД. Не выявлено зависимости АД от диагноза почечного заболевания, морфологической формы ХГН, показателей активности течения ХГН (частота обострений, выраженность протеинурии, наличие нефротического синдрома), проведения терапии ХГН глюкокортикостероидами и цитостатиками ($p > 0,10$).

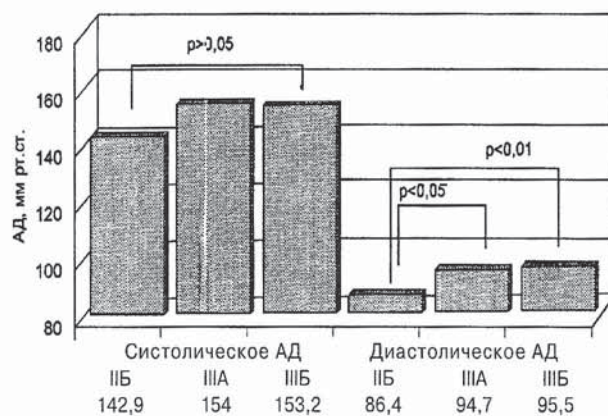


Рис. 4. Уровень гипертензии на 1-м году ГД в группах больных с различной выраженностью азотемии в начале ГД.

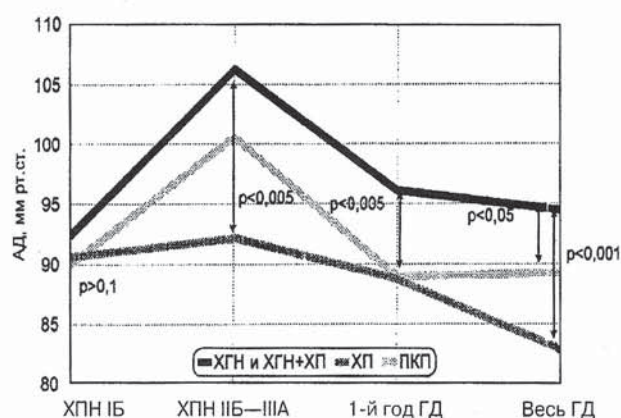


Рис. 5. Динамика диастолического АД у больных с разными диагнозами.

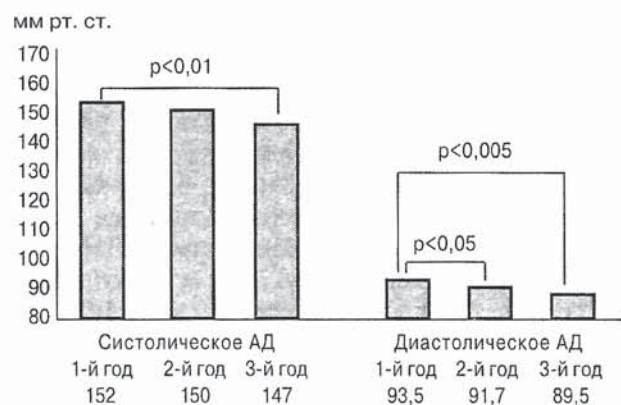


Рис. 6. Динамика гипертензии за первые 3 года ГД.

2. В преддиализном периоде (ХПН IIБ-IIIА ст.) уровень ДАД был значительно выше у больных с более высоким ДАД в доазотемическом периоде ($p < 0,001$); значительно слабее влиял диагноз ($p < 0,01$).

3. Величина повышения ДАД за период азотемии определялась в значительной степени уровнем ДАД на начальных стадиях нарушения функции почек ($p < 0,001$) и была тем больше,

чем ниже был уровень ДАД при ХПН IB ст. Диагноз почечного заболевания влиял меньше ($p < 0,05$).

4. Выявлены факторы, определяющие уровень АГ в начальном периоде ГД.

Факторы, влияющие на уровень диастолического АД на 1-м году ГД ($R^2=0,32$; $F=13,6$; $p < 0,001$)

- Уровень ДАД в преддиализном периоде, мм рт. ст. ($t = 4,16$; $p < 0,001$)
- Креатинин крови в начале лечения ГД, ммоль/л ($t = 2,86$; $p < 0,01$)
- Состояние глазного дна в преддиализном периоде, баллы ($t = 2,48$; $p < 0,025$)
- Длительность проведения энтеросорбции при ХПН, мес ($t = 2,29$; $p < 0,025$)

Факторы, влияющие на уровень систолического АД на 1-м году ГД ($R^2=0,34$; $F=21,4$; $p < 0,001$)

- Уровень САД в преддиализном периоде, мм рт. ст. ($t = 3,87$; $p < 0,001$)
- Состояние глазного дна в преддиализном периоде, баллы ($t = 2,43$; $p < 0,025$)

Согласно этим данным, уровень ДАД на 1-м году ГД был значительно выше у больных с высоким ДАД перед началом диализного лечения, у пациентов с высоким уровнем креатинина крови в момент начала ГД, при наличии тяжелой ангиоретинопатии в преддиализном периоде, а также в случае проведения энтеросорбции при ХПН, особенно длительном. САД существенно зависело от уровня САД в преддиализном периоде и состояния глазного дна до ГД. Уровень АГ даже в период ХПН IB ст. существенно влиял на уровень АГ на 1-м году ГД.

Влияние выраженности сосудистых изменений глазного дна в период выраженной ХПН на уровень гипертензии в начальном периоде ГД состояло в том, что более тяжелые изменения на глазном дне сочетались с более высокими значениями АД в начальном периоде ГД.

Проведение энтеросорбции при ХПН, особенно длительное, приводило к некоторому снижению ДАД в начальном периоде ГД и не влияло на САД. Влияние энтеросорбции на уровень ДАД на 1-м году ГД имеет самостоятельное значение и не объясняется лишь отбором больных для проведения энтеросорбции по выраженности АГ.

На уровень АД на 1-м году диализа не оказывали влияния тип, интенсивность ГД (оцениваемая по диализному индексу), степень гипергидратации больных (по частоте избыточных прибавок массы тела больных в междиализном периоде).

Для прогнозирования уровня САД и ДАД на 1-м году ГД перед началом диализа можно использовать формулы:

$$\text{ДАД} = 53,6 + 0,30 \times \text{ДАД}_1 + 6,92 \times \text{кр.} + 2,77 \times \text{рет.} - 0,25 \times \text{ЭС} \quad (1),$$

$$\text{САД} = 102,02 + 0,28 \times \text{САД}_1 + 5,02 \times \text{рет.} \quad (2),$$

где: ДАД — уровень ДАД на 1-м году ГД, мм рт.ст.; САД — уровень САД на 1-м году ГД, мм рт.ст.; ДАД₁ — уровень ДАД в преддиализном периоде ХПН, мм рт.ст.; САД₁ — уровень САД в преддиализном периоде ХПН, мм рт. ст.; кр. — уровень креатинина сыворотки крови в момент начала ГД, ммоль/л; рет. — выраженность ангиоретинопатии, баллы. ЭС — длительность применения энтеросорбции до ГД, мес.

Из формул (1) и (2) видно, что уровень САД и ДАД в начальном периоде ГД будет тем выше, чем выше был уровень АГ в период ХПН IB—IIA ст. Более высокий уровень креатинина в начале ГД и более выраженные проявления ангиоретинопатии на поздних стадиях ХПН приводят к более высоким значениям ДАД в начальном периоде ГД. Применение энтеросорбции способствует снижению ДАД на 1-м году ГД.

5. Факторы, влияющих на степень снижения САД и ДАД на 1-м году ГД по сравнению с преддиализным периодом.

Факторы, влияющие на величину снижения диастолического АД на 1-м году ГД

ДАД в преддиализном периоде, мм рт. ст. ($t = 9,65$; $p < 0,001$)

- Состояние глазного дна в преддиализном периоде, баллы ($t = 3,10$; $p < 0,005$)
- Креатинин крови в начале ГД, баллы ($t = 2,81$; $p < 0,01$)
- Возраст больного в начале ГД, годы ($t = 2,65$; $p < 0,01$)

Факторы, влияющие на величину снижения систолического АД на 1-м году ГД

САД в преддиализном периоде, мм рт. ст. ($t = 10,20$; $p < 0,001$)

- Состояние глазного дна в преддиализном периоде, баллы ($t = 2,16$; $p < 0,05$)
- Гипотензивная терапия в периоде, баллы ($t = 2,09$; $p < 0,05$)
- Диагноз ($t = 1,99$; $p < 0,05$)

Наибольшее влияние на степень снижения САД и ДАД на 1-м году ГД оказывал уровень АД в преддиализном периоде: чем он был выше, тем более значительным оказывалось снижение как САД, так и ДАД на 1-м году ГД.

При наличии выраженных изменений глазного дна при ХПН величина снижения САД и ДАД на 1-м году ГД была меньше. Столь же неблагоприятно влиял на величину ДАД высокий уровень креатининемии, при этом динамика САД в начальном периоде ГД от него не зависела.

Более интенсивная гипотензивная терапия в додиализном периоде при прочих равных обстоятельствах была связана с меньшим снижением САД на 1-м году ГД. Как было показано выше, выраженная ангиоретинопатия и более интенсивная гипотензивная терапия в преддиализном периоде были связаны с более высоким уровнем

АГ на 1-м году ГД. Следовательно, была меньше величина снижения АД в начале диализа. Возраст больного в начале диализной терапии оказывал некоторое влияние на степень снижения ДАД, у больных более старшего возраста ДАД снижалось в большей степени. Влияние диагноза почечного заболевания заключалось в большем снижении САД у больных с ХП и ПКП по сравнению с пациентами с ХП.

Зависимость между абсолютной величиной снижения ДАД на 1-м году диализа от вышеперечисленных клинических признаков ($R^2 = 0,54$; $F = 30,63$; $p < 0,001$) описывается следующим выражением:

$$\Delta \text{ДАД} = -58,72 + 0,70 \times \text{ДАД}_1 - 3,49 \times \text{рет.} - 6,83 \times \text{кр.} + 0,18 \times \text{В} \quad (3)$$

Формула расчета величины снижения САД на 1-м году ГД по сравнению с додиализным уровнем ($R^2 = 0,61$; $F = 30,08$; $p < 0,001$):

$$\Delta \text{САД} = -117,77 + 0,81 \times \text{САД}_1 - 4,07 \times \text{рет.} - 3,75 \times \text{тер.} + 0,21 \times \text{В} \quad (4),$$

где $\Delta \text{ДАД}$ — снижение ДАД на 1-м году ГД, мм рт.ст.; $\Delta \text{САД}$ — снижение САД на 1-м году ГД, мм рт.ст.; ДАД_1 — уровень ДАД при ХПН IБ–IIА ст., мм рт.ст.; САД_1 — уровень САД при ХПН IБ–IIА ст., мм рт.ст.; кр. — уровень креатинина сыворотки крови в момент начала ГД, ммоль/л; рет. — состояние глазного дна в баллах; тер. — гипотензивная терапия при ХПН в баллах; В — возраст больного в начале ГД, годы.

Из формул (3) и (4) видно, что величина снижения ДАД и САД на 1-м году ГД тем больше, чем выше был уровень АД до ГД. Более выраженные изменения глазного дна в период выраженной ХПН сочетаются с меньшим снижением АД. Степень снижения САД и ДАД увеличивается с возрастом больных.

Более сложным представляется вопрос о влиянии гипотензивной терапии. Объяснение наблюдаемой зависимости заключается в том, что назначение гипотензивных препаратов врачом было обусловлено практической потребностью в них и зависело от тяжести гипертензии.

6. Определение факторов, влияющих на степень снижения ДАД и САД за весь период ГД относительно начального периода. ДАД снижалось, причем значительно: 1) при более длительном лечении ГД ($t=3,88$; $p < 0,001$); 2) при более высоком ДАД на 1-м году ГД ($t=3,38$; $p < 0,005$); 3) при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным ($t=2,84$; $p < 0,01$). Величина снижения САД на ГД также зависела от этих же параметров.

По нашим данным, неблагоприятное влияние высокой АГ на разных этапах течения заболевания заключается в том, что высокая АГ способствует прогрессированию сердечной недостаточности, ИБС как на додиализном этапе, так и в период лечения ГД.

ОБСУЖДЕНИЕ

Мнения о связи уровня АД при ХПН до ГД и на ГД противоречивы: если одни авторы считают эту связь существенной [7], то другие не придают ей особого значения, полагая, что гипертензия на ГД легко корректируется у большинства больных. В литературе не удалось обнаружить работ, посвященных динамике АГ при ХПН и во время лечения ГД. Причиной отсутствия подобных работ является, по нашему мнению, недостаточно частое наблюдение за больными нефрологом до начала ГД.

По нашим данным, уровень АГ в додиализном периоде ХПН и даже в доазотемическом периоде оказывает сильное влияние на гипертензию при ГД. Это значит, что, несмотря на снижение АД после начала диализной терапии, у пациентов с более высокой АГ при ХПН наблюдаются более высокие значения АД на ГД. Нами выявлена закономерная динамика АД на разных этапах течения заболевания, предложены эмпирические формулы для предсказания уровня АД после начала диализной терапии.

По мере прогрессирования ХПН АД повышается, причем в большей степени у больных с более низким АД в период ХПН IБ ст. В начальном периоде ГД АД снижается — и тем значительнее, чем выше была АГ в преддиализном периоде. В дальнейшем, в период лечения ГД, выраженность АГ продолжает уменьшаться, причем в большей степени у пациентов с более высокой АГ в начальном периоде ГД. Таким образом, ГД приводит к снижению гипертензии и уменьшению степени индивидуальных различий в уровне АГ по сравнению с додиализным периодом ХПН.

Сведения литературы о влиянии диагноза почечного заболевания на уровень гипертензии при ХПН противоречивы. В период ГД, по данным одних авторов, более низкие значения АД отмечались при тубулоинтерстициальных заболеваниях [14], в то время как другие не находили влияния диагноза почечного заболевания на выраженность АГ [11]. Нами обнаружено, что характер почечной патологии оказывает умеренное влияние на уровень АД: в период выраженного нарушения функции почек и в период диализной терапии уровень АД был выше при ХГН, по сравнению с ХП и ПКП, что, вероятно, связано с более сохранным диурезом у больных при этих заболеваниях.

Мы обнаружили, что высокая азотемия в момент начала ГД приводила к повышению ДАД на 1-м году ГД и не влияла на САД. Влияние высокой азотемии на уровень АГ отмечено некоторыми авторами [5]. При высокой азотемии в момент начала диализной терапии отмечается худшая функция почек в начальном

периоде ГД, что способствует развитию более высокой гипертензии. Весьма скромное влияние возраста больных на АД в начальном периоде диализа объясняется преддиализным отбором больных (преобладали пациенты молодого и среднего возраста).

По нашим данным, проведение энтеросорбции, особенно длительное, способствует некоторому снижению уровня АД в начальном периоде ГД. С помощью множественного регрессионного анализа было доказано, что это влияние действительно обусловлено проведением энтеросорбции, а не только отбором больных для энтеросорбции (поскольку высокая АГ при ХПН является противопоказанием к проведению энтеросорбции). Причина подобного влияния может быть связана с более ранним началом гемодиализной терапии и более сохранной функцией почек у больных, получавших энтеросорбенты.

В период ГД, по нашим данным, АД было ниже при использовании бикарбонатного ГД, по сравнению с ацетатным, что соответствует выводам ряда авторов [6, 12, 15] и может быть объяснено возможностью проведения более адекватной ультрафильтрации при бикарбонатном ГД. По мере увеличения сроков диализной терапии определяется снижение уровня АД.

Таким образом, нами определена динамика АГ, проанализировано возможное влияние на уровень АД основных клинических и лабораторных показателей на всех этапах течения заболевания, представлены эмпирические формулы для целей прогнозирования уровня АГ на разных этапах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Уровень АГ при ХПН и даже в доазотемический период оказывает сильное влияние на гипертензию при ГД, у пациентов с более высокой АГ до ГД отмечается более высокое АД на ГД.

2. В период ХПН АД повышается, причем в большей степени у больных с более низким АД в период ХПН IБ ст. В начальном периоде ГД и в период лечения ГД АД снижается, причем в большей степени у больных с более высокой АГ в преддиализном периоде и начальном этапе ГД.

3. На уровень АГ умеренное влияние оказывает диагноз: в период выраженного нарушения функции почек и при ГД уровень АД выше у больных с ХГН по сравнению с ХП и ПКП.

4. Высокая азотемия в момент начала ГД приводит к повышению ДАД на I-м году ГД и не влияет на САД.

5. В период ГД АД ниже при использовании бикарбонатного ГД по сравнению с ацетатным и при более длительной диализной терапии.

6. Высокая АГ способствует возникновению ИБС, прогрессированию сердечной недостаточности на всех этапах течения заболевания.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко В.М. Хронический гемодиализ.—М.: Медицина, 1982.—280 с.
2. Мальков П.С. К вопросу отбора больных хронической почечной недостаточностью // *Азербайдж. мед. жур.*—1976.—№ 7.—С.10—14.
3. Тяги С. Течение хронической почечной недостаточности при активных методах лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Л., 1989.—17 с.
4. Charra B., Calzavara E., Cuche E. et al. Control of hypertension and prolonged survival on maintenance hemodialysis // *Nephron*.—1983.—Vol. 33.—P. 96.
5. Jungers P., Zingraff J., Albray G. et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1993.—Vol. 8, № 10.—P. 1089—1093.
6. Hsu C.H., Swartz R.D., Somermeyer M.G. et al. Bicarbonate hemo-dialysis: Influence on plasma refilling and hemodynamic stability // *Nephron*.—1984.—Vol. 38.—P. 202.
7. Lindholm D.D., Burnelland J.M., Murray J.S. Experience in the treatment of chronic uremia in an out-patient community hemodialysis center // *ASAIO Trans*.—1963.—Vol. 9.—P. 3—8.
8. Murray J.S., Tu W.H., Albers J.B. et al. A community hemodialysis center for the treatment of chronic uremia // *ASAIO Trans*.—1962.—Vol. 8.—P. 315.
9. Paganini E.P., Fouad F.M., Tarazi R.C. Systemic hypertension in chronic renal failure // *The Heart and Renal Disease* / Ed. R.A.Rourke, B.M.Brenner, J.H.Stein.—New York: Churchill Livingstone, 1984.—P. 127.
10. Raine A.E.F., Margreiter R., Brunner F.P. et al. Report on management of renal failure in Europe, XXII, 1991 // *Nephrol. Dial. Transplant*.—1992.—Vol. 7, Suppl. 2.—P. S7-S35.
11. Ritz E., Zeier M., Schneider P. Cardiovascular mortality of patients with polycystic kidney disease on dialysis: Is there a lesson to learn? // *Nephron*.—1994.—Vol. 66, № 2.—P. 125—128.
12. Stewart W.K. The composition of dialysis fluid // *Replacement of Renal Function by Dialysis: A Textbook of Dialysis* / Ed. J.F.Maher.—3-rd edition, updated and enl.—Dordrecht, Boston, Lancaster: Kluwer Academic Publ., 1989.—P. 199—217.
13. Weidmann P., Carlo Beretta-Piccolli C. Chronic renal failure and hypertension // *Handbook of Hypertension*, Vol. 2: Clinical Aspects of Secondary Hypertension / Ed. J.I.S.Robertson, Amsterdam, Elsevier Science Publ. B.V., 1983.—P. 80.
14. Weidmann P., Maxwell M.H. The renin-angiotensin-aldosterone system in terminal renal failure // *Kidney Int*.—1975.—Vol. 8, Suppl. 5.—P. S219.
15. Wolff J., Pederson T., Rossen M. et al. Effects of acetate and bicarbonate dialysis on cardiac performance, transmural myocardial perfusion and acid-base balance // *Int. J. Artif. Organs*.—1986.—Vol. 9.—P. 105.

Поступила в редакцию 11.11.98 г.

© А.Н.Васильев, А.Ш.Румянцев, 1999
УДК 615.357:616.61-008.64-036.12-085.38-036.88

А.Н.Васильев, А.Ш.Румянцев

АНАЛИЗ ПРЕДИКТОРОВ РИСКА СМЕРТИ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕКОМБИНАНТНЫМ ЧЕЛОВЕЧЕСКИМ ЭРИТРОПОЭТИНОМ

A.N.Vasiliev, A.Sch.Rumyantsev

ANALYSIS OF DEATH RISK PREDICTORS IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS DURING TREATMENT WITH RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN

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

РЕФЕРАТ

Обследовали 34 стабильных больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). У всех пациентов в течение 7 лет проводилась терапия рекомбинантным человеческим эритропоэтином (РЧЭПО) по поводу анемии средней степени тяжести. За время наблюдения умерли 12 больных. Частота причин смерти была обычной для диализных пациентов. Предикторами риска смерти при лечении РЧЭПО явились большая длительность периода артериальной гипертензии, высокий индекс тяжести анемии, а также недостаточная адекватность ГД. Результаты исследования позволяют думать, что применение РЧЭПО в оптимально малых дозах не способствует развитию сосудистых осложнений у диализных больных.

Ключевые слова: анемия, гемодиализ, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

ABSTRACT

Under examination there were 34 stable patients with chronic renal failure receiving chronic hemodialysis (HD). All patients with moderate anemia were treated with recombinant human erythropoietin (RHEP) during 7 years. During the period of observation 12 patients died. The frequency of causes of death was usual for dialysis patients. Predictors of death risk on RHEP treatment were: long duration of the period of arterial hypertension, high index of anemia and insufficient adequacy of HD. The results of the research allow the suggestion that the use of RHEP in the optimum small doses does not induce the development of vascular complications in dialysis patients.

Key words: anemia, hemodialysis, recombinant human erythropoietin.

ВВЕДЕНИЕ

Анемия — один из ведущих синдромов, определяющих самочувствие больных с патологией почек. Частота ее увеличивается по мере прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН) и достигает 100% у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД).

Считается, что важную роль в развитии нефрогенного малокровия может играть относительный дефицит универсального стимулятора эритропоэза — эритропоэтина [16]. В связи с этим в течение последних 10 лет для коррекции анемии все активнее используется рекомбинантный человеческий эритропоэтин (РЧЭПО). Результаты его применения обнадеживают, так как у 80—90% пациентов это позволяет добиться стабилизации концентрации гемоглобина крови на уровне 90—100 г/л, ведет к почти пол-

ному прекращению гемотрансфузий и повышению качества жизни больных [20].

Однако описаны ряд побочных эффектов, среди которых наиболее важными считаются артериальная гипертензия, нарушения свертывающей способности крови [1, 19].

Показано, что у больных, получающих РЧЭПО, увеличивается частота острого инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения, что приводит к смерти до 25—30% пациентов в течение 1—2 лет от начала лечения [15].

Ряд авторов считают, что подкожное введение препарата позволяет избежать этого в большинстве случаев [18].

В качестве предиктора смерти в литературе обсуждается в основном высокая артериальная гипертензия. Однако при условии адекватного ГД, применения современных гипотензивных

препаратов неконтролируемая артериальная гипертензия встречается достаточно редко. В связи с этим целью исследования мы поставили анализ предикторов смерти на фоне терапии РЧЭПО у больных с умеренной артериальной гипертензией.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследовали 34 больных, получающих лечение хроническим ГД в отделении гемодиализа НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Среди пациентов были 18 мужчин и 16 женщин в возрасте от 18 до 68 лет. Бикарбонатный ГД проводили на аппаратах «Althin» и «Frezenius» по 5—6 ч 3 раза в неделю с использованием воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса (Millipore, США). В качестве мембран диализаторов использовали в основном купрофан и ацетатцеллюлозу с площадью поверхности 1,0—1,5 м². Скорость кровотока составляла в среднем 250 мл/мин, скорость потока диализатора — не более 500 мл/мин. Величина ультрафильтрации подбиралась индивидуально, в зависимости от прибавки массы тела в междиализный период и уровня артериального давления. С целью коррекции анемии больным назначали РЧЭПО подкожно в дозе 23,5±1,8 МЕ/кг 3 раза в неделю. Для оценки адекватности процедуры ГД пользовались формулой, предложенной J.T. Daugirdas [12]. При обработке данных использова-

ли методы параметрической и непараметрической статистики, а также некоторые многомерные методы (множественный пошаговый регрессионный анализ, факторный дисперсионный анализ, канонический регрессионный анализ) в универсальном статистическом пакете Statistica, ver. 5 [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 7 лет наблюдения из 34 больных, получавших лечение РЧЭПО, умерли 12 человек. В связи с этим пациентов распределили на две группы: ЭПО+ (1-я группа) и умершие (2-я группа). В табл. 1 представлена их клиническая характеристика. Среди умерших были лица в среднем более старшего возраста: 46,8±4,7 и 36,3±2,1 года, соответственно, $t=2,17$, $p<0,05$. Умеренная активность [4] определяла длительность течения основного заболевания до начала ГД в обеих группах. Продолжительность периода ХПН также была умеренной в обеих группах. Вместе с тем, длительность периода артериальной гипертензии в группе умерших была в 1,5 раза выше. Отмечалась также более высокая частота ИБС во 2-й группе (точный метод Фишера с поправкой Йейтса: χ^2 -критерий = 6,05, $p<0,01$). Сроки лечения ГД были несколько выше в группе ЭПО+, но различия эти оказались недостоверны ($t=1,78$, $p>0,1$). Длительность жизни в группе умерших в среднем не превышала 1 года от начала терапии РЧЭПО. Таким образом, можно сказать, что большинство больных умерли в период подбора поддерживающей дозы РЧЭПО.

В табл. 2 представлена лабораторная характеристика группы умерших в сравнении с группой ЭПО+. Среди лабораторных показателей, хотя и отмечалась тенденция к большей выраженности анемии в группе умерших, однако, достоверных различий по этому показателю не было выявлено. В связи с этим, мы использовали показатель, который называли «индекс тяжести анемии» (ИТА). Рассчитывали его как отношение объема гемотрансфузий за год (мл) к концентрации гемоглобина крови (г/л). Подобный подход к оценке тяжести анемии у больных на ГД в литературе нам не встретился. Как видно из табл. 2, этот показатель оказался почти в 2 раза выше в группе умерших. Между этим показателем и скоростью снижения массы тела ($\tau=+0,55$, $p<0,01$), дозой РЧЭПО ($\tau=+0,26$, $p<0,05$) выявлена положительная взаимосвязь, а с концентрацией трансферрина ($\tau=-0,26$, $p<0,05$), сухой массой тела ($\tau=-0,26$, $p<0,05$), длительностью жизни ($\tau=-0,31$, $p<0,05$) — отрицательная взаимосвязь. Обращал на себя внимание более высокий уровень мочевины крови в группе ЭПО+. У этих пациентов отмечалась тенденция к более высокому потреблению бел-

Таблица 1
Клиническая характеристика умерших в сравнении с больными группы ЭПО+ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	ЭПО+, n=22	Умершие, n=12	p
Пол, М/Ж	10/12	8/4	>0,1
Возраст, годы	36,3±2,1	46,8±4,7	<0,02
Длительность болезни, годы	15,3±2,3	16,1±3,0	>0,1
Активность течения основного заболевания до начала ГД, баллы	1,67±0,19	1,67±0,37	>0,1
Длительность повышения АД, годы	8,8±1,2	13,8±2,2	<0,05
Длительность ХПН, годы	5,4±0,7	5,7±1,6	>0,1
Длительность ГД, мес	50,0±6,6	39,2±7,7	>0,1
Длительность жизни, мес	70,5±1,5	22,8±3,5	<0,001
Объем гемотрансфузий, мл/год	1115±266	1739±295	>0,1
Количество больных с ИБС	4	8	<0,01
Индекс Кетле, кг/м ²	20,3±1,4	23,9±1,3	>0,1
Скорость снижения массы тела, г/мес	—	239,2±59,3	
Прибавка массы тела в междиализный период, кг	2,95±0,43	3,50±0,30	>0,1
Систолическое АД, мм рт. ст.	128,8±9,3	141,3±7,1	>0,1
Диастолическое АД, мм рт. ст.	76,8±10,9	90,8±4,8	>0,1

ка с пищей, а также к более высокой концентрации общего белка и альбумина крови.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа выявили зависимость исходов лечения от длительности периода артериальной гипертензии, ИТА и адекватности процедуры ГД ($R=0,62$, $R^2=0,38$, $F=6,7$, $p<0,002$):

$$\text{группа} = 1,945 - 0,037 \times \text{АГ} - 0,020 \times \text{ИТА} + 0,792 \times \text{КТ/V},$$

где группа — 1 — умерли, 2 — выжили; АГ — длительность артериальной гипертензии, годы; ИТА — индекс тяжести анемии, усл. ед.; КТ/V — доза диализа, усл. ед.

Результаты канонического анализа подтверждают это положение. Канонический коэффициент корреляции R между длительностью жизни и перечисленными в формулах показателями составлял 0,75 ($\chi^2=14,7$, $p<0,002$). Анализ факторной структуры позволил выявить наличие характеристического корня, в который вошли показатели со следующими величинами канонических весов: длительность периода артериальной гипертензии (0,55), ИТА (0,59), доза диализа (–0,45).

С помощью факторного анализа были выявлены 2 ведущих фактора (с величинами собственных значений 3,32 и 2,79, соответственно), из которых первый (факторная нагрузка 40,4%) был связан с длительностью жизни, артериальной гипертензией, ИТА и адекватностью ГД, а второй (факторная нагрузка 27,4%), слабее выраженный — с тяжестью течения основного заболевания до начала ГД. Канонический коэффициент корреляции между этими факторами был недостоверен ($\chi^2=6,4$, $p>0,1$). Таким образом, возраст больных, активность течения основного заболевания почек до начала ГД, длительность лечения ГД не влияли на выживаемость наших пациентов, получающих РЧЭПО.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа для оценки влияния лабораторных показателей, приведенных в табл. 2, на длительность жизни пациентов не выявлено значимых параметров.

Факторный анализ позволил выделить 2 фактора с величинами собственных значений 3,15 и 2,15 и факторными нагрузками 27 и 17%, соответственно (табл. 3). Первый фактор был связан с показателями красной крови, а второй — определялся величиной артериального давления. Примечательно, что длительность жизни не имела значимых весовых коэффициентов ни для одного из факторов, а следовательно, не была связана с ними.

ОБСУЖДЕНИЕ

К ведущим причинам смерти диализных больных относят заболевания сердечно-сосудистой системы, инфекционные осложнения, бел-

Таблица 2
Лабораторная характеристика умерших в сравнении с больными группы ЭПО+ ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	ЭПО+, n=22	Умершие, n=12	p
Гематокрит, ед.	0,255±0,007	0,227±0,007	>0,1
Гемоглобин, г/л	80,8±3,5	72,8±2,8	>0,1
Индекс тяжести анемии, усл. ед.	15,08±2,89	23,68±3,69	<0,05
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	2,50±0,09	2,31±0,08	>0,1
Железо, мкмоль/л	24,2±2,6	24,6±3,5	>0,1
Трансферрин, мкмоль/л	65,4±6,5	67,1±4,4	>0,1
Креатинин, ммоль/л	1,04±0,04	1,03±0,05	>0,1
Мочевина, ммоль/л	25,7±0,8	22,2±1,2	<0,05
Общий белок, г/л	71,1±1,9	66,7±2,0	>0,1
Альбумин, г/л	38,2±1,2	35,3±0,9	>0,1
Потребление белка, г/(кг·сут)	1,27±0,21	1,05±0,1	>0,1
Холестерин, ммоль/л	3,9±0,2	3,9±0,33	>0,1
Доза РЧЭПО, МЕ/кг	28,3±3,2	24,2±2,6	>0,1
Среднемoleкулярные пептиды, ммоль/л	2912±219	3017±278	>0,1

Таблица 3
Факторный анализ лабораторных показателей для группы умерших больных (метод главных компонент, вращение методом варимакс)

Показатель	Фактор 1	Фактор 2
Длительность жизни	,052338	–,212099
Гематокрит	,770715	,048663
Гемоглобин	,900101	,192739
Эритроциты	,894698	,157741
Индекс Кетле	,456893	,026076
Диастолическое АД	,033361	,887303
Систолическое АД	,299988	,788410
Общий белок	,630514	–,397374
Альбумин	,470996	–,170475
Креатинин	,125125	,559433
Мочевина	–,082460	,366794
КТ/V	–,077349	,020982

ково-энергетическую недостаточность [1, 10, 17]. Все случаи смерти у наблюдаемых нами пациентов не отличались от перечисленных и произошли в основном в течение первых двух лет использования РЧЭПО. Возникает вопрос: смерть пациентов была связана с естественными причинами или с применением РЧЭПО?

Как сообщалось ранее, значимого нарастания выраженности артериальной гипертензии в процессе лечения РЧЭПО мы не обнаружили [6]. Абсолютные значения систолического и диастолического АД в группе умерших и ЭПО+ достоверно не отличались в течение всего периода исследования. При проведении факторного анализа не выявлено связи между длительностью жизни пациентов и величиной систолического и диастолического АД. Однако группа умерших отличалась большей длительностью

периода артериальной гипертензии, что в сочетании с более старшим возрастом позволяет думать о большей выраженности сосудистых изменений у пациентов данной группы. Вместе с тем, следует подчеркнуть, что средний возраст этих пациентов был лишь на 10 лет ниже средней продолжительности жизни в России. В недавно выполненном исследовании подчеркивается, что наиболее существенным фактором риска развития и быстрого прогрессирования атеросклероза у больных, получающих лечение ГД, был возраст пациентов старше 40 лет (вопрос о длительности артериальной гипертензии не изучали) [8].

Судить о влиянии стандартных факторов риска прогрессирования атеросклероза у диализных больных довольно сложно. Часть из них явно теряют свое значение. Так, ожирение для этих пациентов нехарактерно, большинство из них не курили. Среди обследуемых не было больных сахарным диабетом, однако, хорошо известно, что уже при умеренной ХПН всегда отмечается нарушение толерантности к углеводам. Преваляирования мужского пола в какой-либо из групп не отмечалось.

Уровень холестерина крови у всех колебался в пределах нормальных значений, следовательно, этот показатель также малочувствителен [7, 13]. Выраженность дислипидемии и ее динамику на фоне лечения РЧЭПО мы не определяли.

Еще один возможный биохимический фактор — гиперинсулинизм. Известно, что в первые 3—6 мес от начала применения РЧЭПО возрастает концентрация в крови инсулина и снижается — глюкагона [2]. Однако трудно представить себе, чтобы умеренный гиперинсулинизм мог привести к смерти почти треть больных.

По данным литературы, клинические проявления атеросклероза в возрастных группах 31—40 и 41—50 лет (аналогичных нашим 1-й и 2-й группе) встречаются с одинаковой частотой: 14—17% от всей популяции больных на ГД. В данном исследовании частота клинических проявлений ИБС была выше в группе умерших и достигала 66,6 %, что является высоким показателем [8].

Таким образом, складывается впечатление, что у лиц с атеросклерозом и большой длительностью артериальной гипертензии применять РЧЭПО следует с осторожностью.

Традиционно при оценке тяжести течения анемии используют концентрацию гемоглобина, уровень гематокрита, количество эритроцитов, ретикулоцитов, параметры обмена железа. Но достоверных связей между этими параметрами и длительностью жизни нам выявить не удалось. Это неудивительно, ведь для поддержания опре-

деленной стабильной величины данных параметров для разных пациентов требуется программа лечения разной интенсивности. Предлагаемый нами ИТА позволяет решить вопрос о степени рефрактерности малокровия. Все наши пациенты с ИТА, превышающим 20 усл. ед., погибли, т. е. при неэффективности консервативной терапии малокровия и лечение РЧЭПО малоэффективно. Косвенно это свидетельствует в пользу положения, выдвинутого С.И.Рябовым и Г.Д.Шосткой о том, что анемия при ХПН имеет не столько эритропоэтиндефицитный, сколько метаболический характер [4].

Низкая «доза диализа» (КТ/V) — хорошо известный прогностически неблагоприятный фактор, влияющий на длительность жизни диализных больных [11, 14]. В начале нашего исследования в группе умерших активность процедуры ГД была недостаточной. В тот период времени подобный показатель не вошел еще в клиническую практику, и мы рассчитывали его ретроспективно. Исходя из уравнения множественной регрессии, при величине Кт/V менее 1,0 риск смерти увеличивался в 1,5 раза.

Интересно, что все случаи смерти в группе наблюдаемых нами пациентов произошли до 1994 г., когда сеансы ГД в клинике начали проводить с учетом показателя Кт/V. Из трех переменных в уравнении множественной регрессии лишь один показатель — Кт/V — продолжал действовать на протяжении всего исследования. И если после его стабилизации больные перестали умирать, то мы считаем это серьезным доказательством в пользу того, что лечение РЧЭПО само по себе не способствовало гибели обследуемых нами больных.

Следует также обратить внимание на то, что в группе умерших отмечалось прогрессирующее снижение массы тела, которое началось за 6—8 мес до начала применения РЧЭПО. Данный факт свидетельствует о постепенном истощении тканевых депо белка с целью поддержания удовлетворительного уровня общего белка и альбумина крови. Похудание больных на ГД обычно является результатом белково-энергетической недостаточности [3]. Последняя рассматривается как важный фактор риска смерти при проведении экстракорпорального очищения крови.

Кроме того, недавно нами получены данные, свидетельствующие о том, что неадекватный ГД стимулирует резкое усиление катаболизма протеинов. При этом страдает в первую очередь наиболее активно функционирующая мышечная ткань. К таковой можно отнести миокард. Результатом может стать прогрессирование уремической миокардиопатии. С этих позиций понятно, почему ведущей причиной

смерти среди наблюдаемого нами контингента была сердечно-сосудистая патология. Это еще одно доказательство в пользу того, что длительность жизни ограничивало не применение оптимально малых доз РЧЭПО, а другие причины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, отрицательное влияние на прогноз у диализных больных, получающих лечение РЧЭПО, оказывают недостаточная адекватность ГД и связанная с этим белково-энергетическая недостаточность, выраженность сосудистых изменений, тяжесть течения анемии. Два первых фактора обязывают до начала применения РЧЭПО добиться увеличения показателя КТ/V до 1,2 и оптимизировать диету.

Приведенные выше данные позволяют усомниться в том, что РЧЭПО мог активно ускорить смерть больных в возрасте старше 40 лет с клинко-инструментальными признаками атеросклероза. Вероятнее всего, что в группе умерших больных РЧЭПО был назначен слишком поздно, когда выраженность сосудистых изменений превысила критический уровень, а недостаточный диализ за счет метаболических нарушений привел к усилению полиорганной недостаточности. Более раннее назначение препарата после периода «привыкания» к ГД (т. е. через 4—6 мес от его начала) может оказать более благоприятное действие. Однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ермоленко В.М. Коррекция анемии рекомбинантным человеческим эритропоэтином и гемодинамика больных терминальной уремией // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Международное информационное агентство, 1995.—С. 70—77.
2. Кокот Ф., Вицек А., Шмидт-Гейк Г. и др. Влияние длительной терапии препаратом эритропоэтина на эндокринные нарушения у гемодиализных больных // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Международное информационное агентство, 1995.—С. 152—161.
3. Кучер А.Г. Проблемы лечебного питания больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—Т. 1, № 1.—С. 39—46.
4. Рябов С.И., Шостка Г.Д. Эритрон и почка.—Л.: Наука, 1985.—222 с.
5. Рябов С.И., Ставская В.В., Шевелева Л.А. Сравнительная оценка некоторых методов лечения хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 9.—С. 91—97.
6. Рябов С.И., Шостка Г.Д., Виноградова Т.В. и др. Использование Рекормона для лечения анемии у больных хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ // Эритропоэтин в лечении хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995.—С. 51—69.
7. Смирнов А.В. Липидный метаболизм // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб.: Фолиант, 1997.—С. 368—386.
8. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 68—77.
9. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере / Ред. В.Э.Фигурнов.—М.: ИНФРА, 1998.—528 с.
10. Bergstrom J. Why are dialyses patients malnourished? // Amer. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 95, № 8.—P. 898—903.
11. Bloembergen W.E., Stannard D.C., Port F.K. et al. Relationship of dose of hemodialysis and cause-specific mortality // Kidney Int.—1996.—Vol. 5, № 2.—P. 557—565.
12. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic variable volume Kt/V: an analysis of error // J. Amer. Soc. Nephrology.—1993.—Vol. 4, № 10.—P. 1205—1213.
13. Elisat M, Bairactari H., Tzallas Ch.S. et al. Atherogenic lipid and lipoprotein parameters in hemodialysis patients // Dial. Transplant.—1995.—Vol. 24, № 11.—P. 642—650.
14. Held Ph., Port F.K., Wolfe R.A. et al. The dose of hemodialysis and patient mortality // Kidney Int.—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 550—556.
15. Iseki K., Nishime K., Uehara H. et al. Increased risk of cardiovascular disease with erythropoietin in chronic dialysis patients // Nephron.—1996.—Vol. 72, № 1.—P. 30—36.
16. Kurtz A., Eckard K.U., Tannahill L., Bauer C. Regulation of erythropoietin production // Contrib. Nephrol.—1988.—Vol. 66.—P. 1—16.
17. Man N.K., Zingroff J., Jungers P. Long-term hemodialysis.—Kluwer academic Publishers, 1995.—P. 128.
18. Simon P. Erythropoietine et hypertension arterielle chez l'insuffisant renal chronique // Revue de Medecine Interne.—1995.—Vol. 16, № 6.—P. 457—461.
19. Taylor J.E., Belch J.J., McLaren M. Stewart W.K. Effect of nifedipine on changes in fibrinogen and von Willebrand factor in haemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin // Blood Coagulation & Fibrinolysis.—1995.—Vol. 6, № 2.—P. 100—104.
20. Wiecek A., Kokot F., Spiechowicz U. et al. Requirement for blood in hemodialyzed patients with chronic renal failure in the period before and after introduction to erythropoietin treatment // Przegl. Lek.—1996.—Vol. 53, № 12.—P. 866—869.

Поступила в редакцию 25.12.98 г.

© А.В.Смирнов, 1999
УДК 616.153.96-08:616.61-008.64-036.12-085.38

А.В.Смирнов

НЕКОТОРЫЕ МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЙ У БОЛЬНЫХ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

A.V.Smirnov

SOME METHODS OF CORRECTION OF DYSLIPOPROTEIDEMIA IN PATIENTS ON HEMODIALYSIS

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного
медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

В связи с тем, что применение гиполипидемической диеты и фармакотерапии у больных на гемодиализе (ГД) из-за побочных эффектов имеет целый ряд ограничений, была изучена эффективность гемо- и энтеросорбции (ГС, ЭС), а также исследовано действие эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) у больных с уремической дислипидемией (ДЛП). Все три метода терапии обладают минимальным количеством побочных свойств, что было подтверждено в неоднократных предыдущих исследованиях у больных с почечной патологией. ЭФ получали 17 больных, ЭС — 10 и ГС — 10 пациентов, находящихся на бикарбонатном ГД от 1 до 6 лет. Лечение ЭФ сопровождалось положительными метаболическими сдвигами, выражавшимися в стабилизации уровня основных липидов и α -холестерина. ЭС оказывала наибольшее действие у больных с уремической ГЛП IIb типа, а сеансы ГС отличались выраженным гипотриглицеридемическим действием у больных с ГЛП IV типа, когда концентрация триглицеридов плазмы крови превышала 4 ммоль/л.

Ключевые слова: уремия, гемодиализ, дислипидемия, лечение.

ABSTRACT

Hypolipidemic treatment of patients on hemodialysis by diet or by some pharmacologic drugs has some restrictions because of side effects. That is why three methods of hypolipidemic treatment were used: hemosorption, enterosorption and essential phospholipids («essentiale»). Their safety was proved by previous studies. 17 patients were treated by essential phospholipids (Eph), 10 patients were given enterosorbents (ES), and 10 patients were treated by hemosorption (HS). All the patients were on regular bicarbonate hemodialysis during 1—6 years. Treatment by Eph was accompanied by positive metabolic effects: stabilisation of lipid levels and α -cholesterol. ES was very effective in patients with IIb type hyperlipoproteidemia (HLP). HS procedures were accompanied by dramatic hypotriglyceridemic effect in patients with type IV HLP, especially when the triglyceride level was more than 4 mmol/l.

Key words: uremia, hemodialysis, dyslipoproteidemia, treatment.

ВВЕДЕНИЕ

Уремическая дислипидемия (ДЛП) выявляется практически в 100% случаев [6, 8] и является ведущим фактором риска ускоренного развития атеросклероза [7, 13], который лежит в основе возникновения летальных сердечно-сосудистых осложнений у больных на гемодиализе (ГД) [9]. Вполне понятно, что на протяжении всей истории развития ГД многими исследователями неоднократно предпринимались попытки коррекции уремической ДЛП. В отличие от больных с первичными гиперлипидемиями (ГЛП), при хронической почечной недостаточности (ХПН) возможности диет- и фармакотерапии ограничены. В работах конца

70-х начала 80-х годов было установлено, что диета с ограничением углеводов и повышенным содержанием полиненасыщенных жирных кислот способствует уменьшению выраженности гипертриглицеридемии (ГТГ) и сопровождается незначительным увеличением концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛВП) [11, 14]. Однако обе указанные диеты потенциально опасны, особенно у больных, получающих лечение ГД, которые часто страдают анорексией и при введении ограничений в диете быстро истощаются [15].

Из фармакологических препаратов наиболее изученной группой медикаментов являются фибраты. Исходя из механизма действия, фибраты

Динамика содержания липидов в сыворотке крови у больных с ХПН на гемодиализе в ходе терапии эссенциале ($\bar{X} \pm m$)

Группы больных	Концентрация липидов в сыворотке крови, ммоль/л											
	Холестерин				Триглицериды				α -холестерин			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
Всего, n=17	4,6±0,2	4,8±0,3	5,0±0,2	4,8±0,1	1,71±0,2	1,78±0,2	1,64±0,2	1,51±0,12	0,51±0,05	0,69±0,06*	0,81±0,06***	0,88±0,05***
в том числе : с ГТГ, n=8	4,4±0,3	5,5±0,5	5,2±0,3	4,7±0,2	2,58±0,2	1,92±0,3*	1,25±0,2*	1,71±0,2**	0,57±0,09	0,66±0,09	0,89±0,05*	0,96±0,05*
с гипо-ЛП, n=9	4,7±0,3	4,24±0,2	4,78±0,2	4,8±0,2	0,94±0,1	1,66±0,20*	1,99±0,2**	1,33±0,09**	0,45±0,05	0,72±0,09**	0,75±0,09*	0,81±0,09*

Примечание. ГТГ — группа больных с ХПН и гипертриглицеридемией; гипо-ЛП — группа больных с ХПН и гиполипидемией. 0 — уровень липидов до лечения; 1, 2, 3 — уровень липидов через 1, 2 и 3 мес после начала терапии эссенциале.

Достоверность различий по сравнению с исходным уровнем:

* $p < 0,01$.

** $p < 0,002$.

*** $p < 0,001$.

* $p < 0,05$.

** $p < 0,02$.

можно считать препаратами выбора для лечения уремической ДЛП, так как они повышают активность липопротеидлипазы (ЛПЛ) за счет снижения концентрации апо-СIII и увеличения отношения апо-СII / апо-СIII, что приводит к ускорению периферического катаболизма липопротеидов очень низкой плотности (ЛОНП). Кроме того, медикаменты этой группы увеличивают захват ремнантных липопротеидных частиц печеночными клетками [5]. Однако применение фибратов в обычных дозах при ХПН, как правило, невозможно из-за серьезных побочных эффектов (рабдомиолиз), а использование их в уменьшенных дозировках оказывается малоэффективным [15]. С нашей точки зрения, лечебные мероприятия, направленные на смягчение уремической ДЛП, должны быть ориентированы на длительное применение, а при выборе медикаментов предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим минимальным количеством побочных эффектов.

Учитывая опыт, накопленный в литературе по лечению первичных ГЛП, нами была изучена эффективность применения гемо- и энтеросорбции у больных с уремической ДЛП, а также исследовано действие эссенциальных фосфолипидов (препарат эссенциале), обладающих скорее метаболическим и антиоксидантным, чем гиполипидемическим действием.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности применения эссенциальных фосфолипидов были обследованы 17 (10 мужчин, 7 женщин) пациентов с ХПН, получавших лечение бикарбонатным ГД в течение 2—2,5 лет. Препарат эссенциале применяли внутривенно струйно в дозе 5,0×3 раза в неделю в течение месяца в сочетании с приемом капсул эссенциале внутрь по 2 капсулы 2 раза в день в течение 3 мес. В сыворотке кро-

ви определяли концентрации холестерина (ХС) [2], триглицеридов (ТГ) [12], α -холестерина (α -ХС) [4]. Динамика липидов сыворотки крови была прослежена в течение 3 мес.

Гиполипидемический эффект энтеросорбции был изучен у 10 больных (5 мужчин, 5 женщин), получавших бикарбонатный диализ в течение 3—6 лет. В течение месяца пациенты принимали сорбент СКН по 15 г 3 раза в сутки (45 г/сут). Препарат назначали за 1,5—2 ч до еды и использования других пероральных медикаментов. Липиды сыворотки крови (ХС, ТГ, α -ХС) определяли через 10, 30 дней после начала приема и через месяц после отмены препарата.

Эффект гемосорбции (ГС) был изучен у 10 больных (3 женщины, 7 мужчин) с ХПН, находящихся на лечении бикарбонатным ГД от 1 до 2,5 лет. Процедуру ГС проводили на колонке с сорбентом СКН со скоростью кровотока 120 мл/мин, продолжительностью от 3 до 6 ч. В качестве антикоагулянта использовали гепарин в дозе 10,5 мл на процедуру. Забор крови для исследования содержания липидов производили вначале (до введения гепарина) процедуры, через 30 мин, 1, 2, 4 и 6 ч.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эссенциальные фосфолипиды (эссенциале). В общей группе больных с ХПН, получавших лечение эссенциале (таблица), при неизменных концентрациях ХС и ТГ наблюдалось нарастание содержания α -ХС сыворотки крови, отмечаемое уже к концу 1-го месяца лечения и наиболее выраженное после 3 мес терапии. Учитывая, что группа больных с ХПН по характеру нарушений липидного обмена была неоднородной, мы выделили две подгруппы — одну составили пациенты с гипертриглицеридемией (ГТГ) (n=8), а другую — больные с гиполипидемией (n=11). В обеих группах отмечалась ги-

поаляхолестеринемия, более выраженная у больных с гипопопротеидемией ($p < 0,01$). В первой группе обследованных (ГТГ) к концу 3-го месяца наблюдалось уменьшение концентрации ТГ, увеличение уровня α -ХС при стабильном содержании ХС в плазме крови. Такая реакция на лечение была ожидаема, так как наблюдается и при первичных ГЛП у больных с ИБС. Неожиданным оказался ответ на терапию эссенциале больных с гипопопротеидемией. В этой группе, как и в предыдущей, отмечалось увеличение концентрации α -ХС, наиболее выраженное в конце курса терапии. Отличие состояло в том, что уровень ТГ, изначально пониженный, нарастал в течение всего срока приема эссенциале (в большей степени на 2-м месяце лечения) (см. таблицу).

Энтеросорбция. У всех больных, получавших энтеросорбцию, была выявлена ГЛП IIb типа.

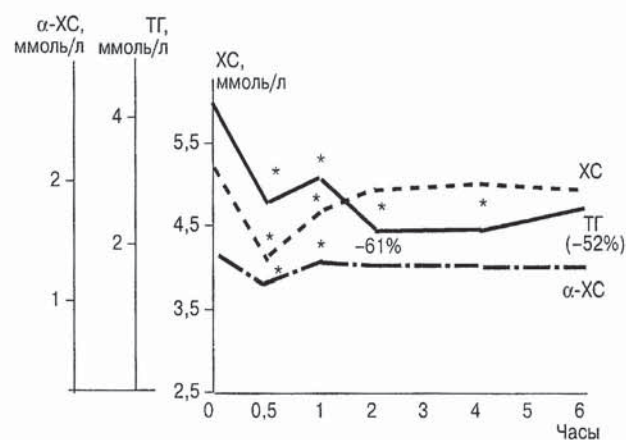


Рис. 1. Динамика концентрации липидов сыворотки крови у больных с уремической ГЛП IV типа ($n=10$) в ходе сеанса гемосорбции.

Достоверность различий с исходным уровнем: * $p < 0,001$.

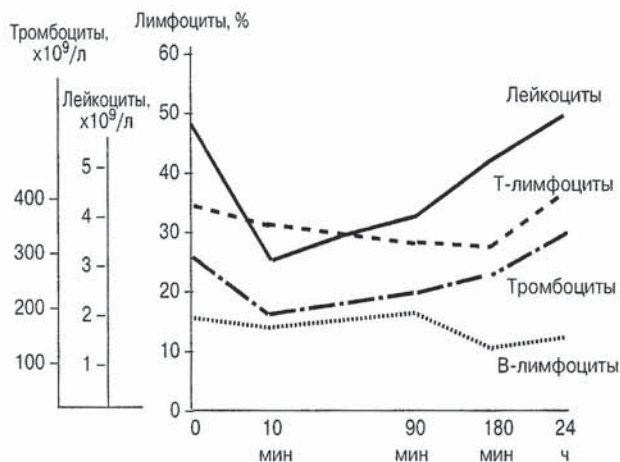


Рис. 2. Клеточный состав крови у больных с ХПН в ходе сеанса гемосорбции и спустя 24 ч.

Достоверность различий с исходным уровнем: * $p < 0,001$.

За период лечения концентрация ХС сыворотки крови уменьшилась с $5,59 \pm 0,37$ до $5,23 \pm 0,32$ ммоль/л ($t_{\Delta}=5,08$; $p < 0,001$) на 10-й день терапии и до $5,11 \pm 0,31$ ммоль/л ($t_{\Delta}=5,03$; $p < 0,001$) — на 30-й день энтеросорбции. Уровень ТГ крови, составлявший до начала лечения $2,59 \pm 0,25$ ммоль/л, также существенно снижался к 10-му и 30-му дням наблюдения, когда он равнялся $1,8 \pm 0,2$ ($t_{\Delta}=3,87$; $p < 0,001$) и $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л ($t_{\Delta}=6,69$; $p < 0,001$). К сожалению, была отмечена отрицательная динамика в уровне α -ХС, содержание которого в сыворотке крови уменьшалось с $0,59 \pm 0,07$ ммоль/л в начале лечения до $0,48 \pm 0,04$ ммоль/л ($t_{\Delta}=2,25$; $p < 0,05$) в конце терапии. Через месяц после отмены сорбента содержание ХС ($5,4 \pm 0,2$ ммоль/л), ТГ ($2,10 \pm 0,14$ ммоль/л) и α -ХС ($0,52 \pm 0,06$ ммоль/л) возвращалось к начальному уровню.

Гемосорбция. Динамика концентрации липидов крови и α -ХС в ходе сеанса гемосорбции у больных с уремической ГЛП IV типа отображена на рис. 1.

Как видно, концентрация всех липидов падала в первые 30 мин сеанса ГС. В последующие 30 мин отмечалось некоторое нарастание уровней ХС, ТГ и α -ХС, при этом значения α -ХС достигали исходных показателей. В последующий час (2-й) при неизменном содержании в плазме α -ХС нарастала концентрация ХС, а уровень ТГ продолжал прогрессивно уменьшаться, достигая максимума к концу 2-го часа сеанса ГС ($\Delta = 61\%$). К концу 4-го часа концентрация α -ХС оставалась стабильной, а уровень ХС несколько увеличивался и практически возвращался к исходному. Отмечалась некоторая тенденция к нарастанию содержания ТГ. В последующие периоды при стабильных концентрациях ХС и α -ХС возрастал уровень ТГ, однако, к концу процедуры он оставался достоверно ниже (на 52%) по сравнению с исходным.

На основании проведенных исследований динамики содержания липидов крови в ходе сеанса ГС, можно заключить, что наиболее выраженные изменения касались уровня ТГ в первые 2 ч процедуры.

Важно подчеркнуть, что сеанс ГС не сопровождался отрицательным воздействием на уровень клеточного состава крови (лейкоцитов, Т- и В-лимфоцитов, тромбоцитов) (рис. 2). С этой точки зрения, ГС является достаточно биосовместимой процедурой по экстракорпоральной обработке крови. Существенным обстоятельством для больных с ХПН, у которых изначально имеется гипоаляхолестеринемия, является отсутствие снижения уровня α -ХС в ходе сеанса ГС.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эссенциальные фосфолипиды (эссенциале). Считается, что мягкий гиполипидемический эффект эссенциале обусловлен высоким содержанием в препарате полиненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов. Кроме того, длительный его прием способствует нормализации физико-химических свойств цитоплазматических мембран, улучшает функцию ЛВП, увеличивает ферментную активность лецитинхолестеринацилтрансферазы [5]. Препарат также обладает антиоксидантными свойствами за счет содержания в его составе витамина Е [5].

Фармакологический эффект эссенциале оказался различным в группах пациентов с гипертриглицеридемией и гиполипидотеидемией. В первой группе было отмечено снижение уровня ТГ сыворотки крови, а у больных с гиполипидотеидемией концентрация ТГ увеличивалась в течение всего 3-месячного срока терапии. В обеих группах было отмечено нарастание уровня α -ХС сыворотки крови (см. таблицу). Неоднозначность действия препарата эссенциале у больных с уреимией, по-видимому, отражает различие в уровне метаболизма в целом. Вероятнее всего, что у пациентов с изначально низкой концентрацией ТГ в сыворотке крови, применение эссенциале, за счет высокого содержания витаминов и фосфолипидов, способствовало нормализации метаболических процессов в печени, а следовательно, приводило к увеличению синтеза ТГ. Исключительно важно, что в ходе терапии возрастал уровень α -ХС.

Энтеросорбция. Другой безопасный способ коррекции уремической ГЛП — это энтеросорбция. Несмотря на то, что энтеросорбция широко применяется при лечении больных на додиализном этапе течения ХПН и ее гиполипидемический эффект подробно изучался [3], работ, посвященных применению энтеросорбции у больных с ХПН на ГД, в доступной литературе нам не встретилось. На небольшой группе пациентов (10 человек), получавших ГД, мы изучили гиполипидемический эффект энтеросорбции в течение 1 мес. Результаты исследований показали, что энтеросорбция обладает мягким гипоcholesterolin- и гипотриглицеридемическим свойством. Отрицательным моментом следует считать тенденцию к снижению α -ХС, очевидно, этого можно избежать, сочетая энтеросорбцию с приемом эссенциальных фосфолипидов. Следует отметить и благоприятный психологический настрой больных к данной терапии, как к методу «дополнительного очищения организма». Из собственного клинического опыта энтеросорбция наиболее эффективна при уровнях ХС не ниже 5—5,5 ммоль/л и концентрации ТГ не выше 2,0—2,5 ммоль/л.

Гемосорбция. У больных с ХПН и ГЛП IV типа методом выбора может служить ГС, проведение сеансов которой направлено на истощение пулов ХС и ТГ [1]. Выраженный гиполипидемический эффект ГС в первые 30 мин процедуры, по-видимому, был обусловлен липолитическим действием ЛПЛ, активность которой, как известно, резко возрастает после введения гепарина. Прогрессивное падение концентрации ТГ в ходе процедуры, при неизменном уровне ХС, скорее всего, объясняется активной сорбцией ЛОНП на поверхности сорбента. Исходя из полученных данных, наиболее оптимальная продолжительность процедуры должна составлять не менее 2 ч. Желательно, чтобы сеанс ГС также не превышал данной временной границы, так как клинические наблюдения показывают, что на 3-м часу и в последующие периоды часто возникают технические и медицинские осложнения в виде «спекания» сорбента и/или тромбирования колонки. Обычно достигнутый эффект не продолжителен, и через 2 дня концентрация липидов возвращается к исходному уровню. Поэтому применение ГС с гиполипидемической целью необходимо проводить периодически под контролем уровня показателей липидного обмена. Снижение уровня ТГ в ходе процедуры на 50% можно считать оптимальным.

На основании собственного клинического опыта, мы считаем применение гемосорбции показанным больным с ХПН и ГЛП IV типа при уровне ТГ плазмы крови выше 4 ммоль/л.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что многие гиполипидемические препараты при ХПН дают токсический эффект, нами были изучены гемо- и энтеросорбция и дана оценка эффективности приема эссенциальных фосфолипидов (препарат эссенциале). На основании полученных данных, мы считаем необходимым рекомендовать прием эссенциале практически всем больным с ХПН, получающим лечение ГД, вне зависимости от уровня липопротеидов низкой плотности в плазме крови. В случаях ХПН с ГЛП IIb типа может использоваться энтеросорбция, а при ГЛП IV типа, когда концентрация ТГ превышает 4 ммоль/л, показаны сеансы ГС.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия «Практическая медицина»).—СПб.: Питер Пресс, 1995.—304 с.
2. Колб В.Г., Камышников В.С. Справочник по клинической химии.—Минск: Беларусь, 1982.—366 с.
3. Лукичев Б.Г. Сорбенты в терапии хронической почечной недостаточности // Автореф. дис. ... докт. мед. наук.—СПб., 1994.

4. Титов В.Н., Бренер Е.Д., Халтаев Н.Г. и др. Метод и диагностическая значимость исследования содержания холестерина в α -липопротеидах // Лаб. дело.—1979.—№ 1.—С. 36—41.
5. Шумахер Р., Гундерманн К., Шнайдер Е. Механизм действия «эссенциальных» фосфолипидов и итоги фармакологических исследований при нарушениях липидного обмена // «Эссенциальные» фосфолипиды в лечении атеросклероза. Материалы симпозиума. 20 марта 1989 г., Ленинград.
6. Appel G. Lipid abnormalities in renal disease // *Kidney Int.*—1991.—Vol. 39.—P. 169—183.
7. Attman P.O. Hyperlipoproteinemia in renal failure: pathogenesis and perspectives for intervention // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1993.—Vol. 8.—P. 294—295.
8. Attman P.O., Alaupovic P. Lipid and apolipoprotein profiles of uremic dyslipoproteinemia—relation to renal function and dialysis // *Nephron.*—1991a.—Vol. 57.—P. 401—410.
9. Brynger H., Brauner F.R., Chanter C. Combined report of regular dialysis and transplantation in Europe, X. 1979 // *Proc. Eur. Dial. Transplant. Assoc.*—1980.—Vol. 17.—P. 2—86.
10. Capurso A. Drugs affecting triglycerides // *Cardiology.*—1991.—Vol. 78, № 3.—P. 218—225.
11. Cattran D.C., Steiner G., Fenton S.S.A., Ampil M. Dialysis hyperlipidemia: response to dietary manipulations // *Clin. Nephrol.*—1980.—Vol. 13, № 4.—P. 177—182.
12. Gottfried S.P., Rosenberg B. Improved manual spectrophotometric procedure for determination of serum triglycerides // *Clin. Chem.*—1973.—Vol. 19, № 9.—P. 1077—1078.
13. Hopkins P.N., Williams R.R. A survey of 246 suggested coronary risk factors // *Atherosclerosis.*—1981.—Vol. 40, № 1.—P. 1—52.
14. Sanfelippo M.L., Swenson R.S., Reaven G.M. Reduction of plasma triglycerides by diet in subjects with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1977.—Vol. 11.—P. 54—61.
15. Wanner C., Frammherz K., Horl W.H. Hyperproteinemia in chronic renal failure: pathophysiological and therapeutic aspects // *Cardiology.*—1991.—Vol. 42, № 78.—P. 202—217.

Поступила в редакцию 11.01.99 г.

© Коллектив авторов. 1999
УДК 616-008.9:616.61-008.64-036.12-085.38

А.Ш.Румянцев, А.М.Есаян, Т.М.Бурова, В.В.Козлов

КАТАБОЛИЗМ БЕЛКОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

A. Sch. Rumyantsev, A.M.Essaian, T.M.Burova, V.V.Kozlov

PROTEIN CATABOLISM IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE RECEIVING HEMODIALYSIS TREATMENT

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

У 128 больных с хроническим гломерулонефритом, получающих лечение хроническим гемодиализом, определяли концентрацию миоглобина, средномолекулярных пептидов, общей протеолитической активности крови, альфа-1 протеазного ингибитора, альфа-2 макроглобулина в динамике на протяжении 10 лет. Предложена рабочая классификация нарушений обмена белка. Показано, что выраженность нарушений обмена белка зависит от скорости катаболизма белка во время процедуры диализа, возраста больных, выраженности ацидоза, длительности периода артериальной гипертензии и ХПН, а также «дозы диализа». При наличии тяжелых нарушений обмена белка 10-летняя выживаемость больных составила 32%. Обоснована необходимость коррекции диеты, ацидоза и адекватности диализа для профилактики белковых нарушений.

Ключевые слова: гемодиализ, катаболизм белков, протеолитическая активность крови, альфа-1 протеазный ингибитор, альфа-2 макроглобулин, миоглобин, средномолекулярные пептиды.

ABSTRACT

The concentration of myoglobin, common proteolytic blood activity, alfa-1 proteasis inhibitor, alfa-2 macroglobulin were determined in 128 patients with chronic glomerulonephritis receiving treatment by chronic dialysis in dynamics during 10 years. A working classification of disturbances of protein metabolism is proposed. It was shown that the degree of protein metabolism disturbances depended on the rate of protein catabolism during the dialysis sessions, age of the patient, acidosis, duration of arterial hypertension and chronic renal failure as well as on Kt/V. In the presence of grave disturbances of protein metabolism the 10 years survival rate was 32%. The necessity to correct the diet, acidosis and adequacy of dialysis for prevention of protein abnormalities is proved.

Key words: hemodialysis, protein catabolism, total proteolytic blood activity, alfa-1 proteolytic inhibitor, alfa-2 macroglobulin, myoglobin, middle molecules.

ВВЕДЕНИЕ

Применение хронического гемодиализа (ГД) существенно увеличивает длительность жизни больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Однако этот метод лечения не лишен сам по себе ряда недостатков, в определенных условиях снижающих эффективность его применения.

Так, показано, что на фоне ГД значительно увеличивается скорость прогрессирования атеросклероза, снижается активность иммунной системы, развиваются гиперпаратиреоз, кахексия [3, 9, 12]. Все эти процессы во многом связаны с нарушением обмена белка. По этой причине среди предикторов длительности жизни диализных пациентов универсальным считается

низкий уровень альбумина крови. Вышесказанное свидетельствует о том, что изучение метаболизма протеинов является актуальной задачей.

Проведены различные исследования, в ходе которых выяснилось, что скорость синтеза белка при ХПН снижена. Выявлены некоторые факторы, усиливающие распад белка, как, например, ацидоз, белково-энергетическая недостаточность, эндо- и экзогенная интоксикация [11, 12]. Совершенствование технической базы позволило уменьшить потерю белка в диализат, были разработаны различные методики диетотерапии. Однако все это не позволило решить проблему полностью. С практической точки зрения, остается важным, как осуществляется катаболизм белка, есть ли относительно не-

сложные способы его контроля и каковы возможности коррекции подобных нарушений в настоящее время. С целью попытки найти подходы к решению поставленных вопросов и была предпринята настоящая работа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В течение 10 лет наблюдали 128 больных с ХПН, развившейся как исход хронического гломерулонефрита, получающих лечение хроническим ГД в отделении гемодиализа НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. У всех пациентов определяли концентрацию среднемолекулярных пептидов (СМП) методом микролоночной гель-хроматографии [1]. Оценивалось состояние протеолитических и антипротеазных систем крови: активность в плазме крови альфа-1 протеазного ингибитора (альфа-1 ПИ) и альфа-2 макроглобулина (альфа-2 МКГ) с использованием N-альфа-бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) [10], общая протеолитическая актив-

ность крови (ОПА) по отщеплению аргинина от протамина [2]. Кроме того, рассчитывали коэффициент активации внутрисосудистого протеолиза (КАВП) как отношение ОПА к суммарной активности антипротеаз в процентах от должной величины. Концентрацию миоглобина (МГ) в сыворотке крови определяли в реакции пассивной гемагглютинации [4]. Рассчитывали скорость катаболизма белка на основе однопуловой модели кинетики в междиализный период [15] и во время процедуры ГД [6]. Для оценки состояния питания больных использовали методику пищевых дневников, а также вычисляли массовостой индекс Кетле (масса тела, кг/рост, м²).

Бикарбонатный ГД проводили на аппаратах «Althin» и «Gambro» по 5—6 ч 3 раза в неделю с использованием воды, очищенной методом обратного осмоса на аппарате Millipore (США). Использовали отечественные и зарубежные диализаторы с площадью поверхности 1,0—1,5 м² (материал мембраны — купрофан и ацетатцеллюлоза). Скорость кровотока составляла в среднем 250 мл/мин, скорость потока диализата — не более 500 мл/мин. Адекватность диализной процедуры определяли с учетом показателя Kt/V в модификации J.T.Daugirdas [13].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 и 2 приведена клинико-лабораторная характеристика обследованных больных с терминальной стадией ХПН. Среди них было 56,3% мужчин и 43,7% женщин в возрасте от 20 до 70 лет. Длительность диализной терапии составляла от 34 до 126 мес. Преобладали лица со средней степенью активности течения заболевания до начала ГД, по С.И.Рябову, В.В.Ставской [8] В соответствии с этим, длительность заболевания в среднем составляла около 16 лет. Артериальная гипертензия развивалась к 6—7-му году заболевания и, как правило, предшествовала развитию ХПН. В свою очередь, ХПН развивалась постепенно, больные находились под наблюдением городского нефрологического диспансера и в плановом порядке направлялись на лечение ГД. Длительность лечения ГД к началу исследования составляла около 3,5 лет.

В период начала исследования в России не существовало общепринятых подходов к оценке адекватности ГД. В настоящее время в качестве основного показателя адекватности используется Kt/V по мочеvine. Когда мы рассчитали его ретроспективно на 1988 г., то выяснилось, что адекватность ГД в то время была недостаточной. Прибавка массы тела в междиализный период составляла около 3 кг, что свидетельствовало о недостаточной дисциплинированности больных. Состояние питания, судя по индексу Кетле, было удовлетворительным.

Таблица 1
Клиническая характеристика больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Значение
Пол, М/Ж	72/56
Возраст, годы	40,0 $\pm$ 13,3
Активность течения болезни, баллы	1,61 $\pm$ 0,47
Длительность болезни, годы	15,7 $\pm$ 3,5
Длительность АГ, годы	9,3 $\pm$ 3,9
Длительность ХПН, годы	5,9 $\pm$ 1,7
Длительность гемодиализа, мес	40,2 $\pm$ 13,7
Междиализная прибавка массы тела, кг	2,98 $\pm$ 0,52
Kt/V, усл. ед.	0,87 $\pm$ 0,04
Частота ИБС, есть/нет	67/61
Индекс Кетле, кг/м ²	22,5 $\pm$ 4,0
Объем гемотрансфузий, мл/год	1366 $\pm$ 1011
Систолическое АД, мм рт. ст.	138,0 $\pm$ 24,8
Диастолическое АД, мм рт. ст.	86,9 $\pm$ 16,6

Таблица 2
Лабораторная характеристика больных ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Значение
Эритроциты, $\times 10^{12}$	2,30 $\pm$ 0,34
Ретикулоциты, %	0,62 $\pm$ 0,35
Гематокрит, %	23,6 $\pm$ 3,4
Гемоглобин, г/л	74,8 $\pm$ 12,5
Индекс тяжести анемии, усл. ед.	18,1 $\pm$ 12,5
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	189 $\pm$ 29
Общий белок, г/л	68,4 $\pm$ 6,8
Альбумин, г/л	36,4 $\pm$ 3,7
Креатинин, ммоль/л	1,05 $\pm$ 0,15
Мочевина, ммоль/л	24,1 $\pm$ 4,1
Калий, ммоль/л	5,62 $\pm$ 0,73
Натрий, ммоль/л	137,7 $\pm$ 3,5
Кальций, ммоль/л	0,98 $\pm$ 0,09
Фосфор, ммоль/л	2,16 $\pm$ 0,55
Железо, мкмоль/л	23,8 $\pm$ 11,2
Трансферрин, мкмоль/л	65,9 $\pm$ 19,6
Холестерин, ммоль/л	3,9 $\pm$ 0,7
Мочевая кислота, ммоль/л	0,83 $\pm$ 0,16

Пациентов с клиническими и/или инструментальными признаками ИБС было около 53%, несмотря на относительно молодой возраст, умеренную артериальную гипертензию, а также нормальную концентрацию холестерина крови.

Значения традиционных показателей (эритроциты и т. п.) также свидетельствовали о наличии у больных анемии средней степени тяжести. Медиана концентрации гемоглобина крови равнялась 76 г/л. Однако при проведении параметрического и непараметрического корреляционного анализа не было выявлено достоверных связей между степенью анемии и объемом гемотрансфузий. При проведении различных вариантов анализа (включение только значений больше медианы, только меньше медианы, только для верхнего квартиля, только для нижнего квартиля) также не выявлено никаких закономерностей.

В связи с этим рассчитывали индекс тяжести анемии. Он представляет собой отношение количества крови, перелитой больному за год (мл), к концентрации гемоглобина крови (г/л). Как было показано недавно в совместном исследовании с А.Н.Васильевым (в печати), данный показатель тесно коррелирует с длительностью жизни диализных больных, получающих лечение рекомбинантным человеческим эритропоэтином. Величина индекса более 20 усл. ед. соответствует плохому прогнозу.

Параметры, косвенно характеризующие запасы белка в организме (концентрация общего белка и альбумина в крови), колебались в пределах нормальных значений. Уровень азотистых показателей соответствовал ХПН IIIa ст. Выраженной дизэлектrolитемии не отмечалось. Показатели обмена железа в среднем соответствовали норме.

В табл. 3 представлены показатели катаболизма белка в начале исследования. До начала сеанса ГД уровень СМП почти в 6 раз превышал границу нормы, концентрация МГ — примерно в 4 раза. При этом, если судить по абсолютным значениям ОПА, альфа-1 ПИ и альфа-2 МКГ, внутрисосудистый протеолиз был сбалансирован. Однако при определении КАВП оказалось, что до сеанса ГД внутрисосудистый протеолиз усилен в среднем на 20%. Процедура ГД сопровождалась увеличением скорости катаболизма белка почти в 10 раз. За счет того, что молекулярная масса СМП относительно невелика, концентра-

ция этих веществ снижалась примерно на 40%. Это сопоставимо с мочевым клиренсом здорового человека.

Несмотря на то, что МГ способен частично переходить в диализирующий раствор, отмечалось повышение его концентрации к концу процедуры ГД в 1,5 раза. Одновременно отмечалась тенденция к повышению ОПА (на 11%) и снижалась активность антипротеаз (альфа-1 ПИ на 40%, альфа-2 МКГ на 18%), на 35% увеличивался КАВП.

У отдельных больных не все изучаемые показатели менялись в одинаковой степени. В связи с этим выраженность нарушений обмена белка (НОБ) представили в виде трех степеней: I — легкая, II — средней тяжести и III — тяжелая. К I степени относили случаи с изолированным повышением концентрации СМП в сыворотке крови, ко II — одновременное повышение уровня СМП и КАВП, к III — параллельное увеличение всех показателей. О причинах подобного деления будет изложено в обсуждении результатов исследования.

При проведении множественного пошагового регрессионного анализа выявлено, что выраженность расстройств белкового обмена зависела от возраста, длительности периода ХПН, длительности периода артериальной гипертензии, индекса тяжести анемии:

$$\begin{aligned} \text{СТНОБ} = & 3,011 + 2,673 \times \text{СКБНД} - 0,132 \times \text{SB} + \\ & + 0,001 \times \text{возраст} + 0,021 \times \text{АГ} + 0,003 \times \text{ИТА} - \\ & - 0,158 \times \text{КТ/V} + 0,018 \times \text{ХПН}, \\ F = & 5,49, p < 0,003. R = 0,86, R^2 = 0,73, \end{aligned}$$

где СТНОБ — степень тяжести нарушений обмена белка; СКБНД — нормализованная скорость катаболизма белка во время ГД, мг/(кг·ч); SB — концентрация стандартного бикарбоната, ммоль/л; АГ — длительность периода артериальной гипертензии, годы; ИТА — индекс тяжести анемии, усл. ед.; КТ/V — показатель адекватности диализа, усл. ед.; ХПН — длительность периода ХПН, годы.

Таблица 3

Показатели катаболизма белка в начале исследования ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	До ГД	После ГД	p
Миоглобин, нг/мл	229±28	325±36	<0,05
Общая протеолитическая активность, мкмоль/(100 мл·мин)	5,83±0,43	6,49±0,42	NS
Альфа-1 протеазный ингибитор, ИЕ/мл	28,6±3,9	19,1±1,4	<0,05
Альфа-2 макроглобулин, ИЕ/мл	6,38±0,47	5,27±0,25	<0,05
КАВП, %	121±11	157±12	<0,05
Среднемолекулярные пептиды, мкмоль/л	3100±352	1860±190	<0,05
Скорость катаболизма белка нормализованная, мг/(кг·ч)	492±36 (интрадиализная)	50±6 (междиализная)	<0,001

При рассмотрении показателей катаболизма белка в зависимости от длительности ГД обращало на себя внимание то, что наиболее высокие их значения приходились на первый год лечения. В дальнейшем к 5—6-му году лечения по мере усиления белково-энергетической недостаточности и интрадиализного катаболизма отмечалось снижение тощей массы тела. Начальный экспоненциальный тренд составил 0,643 кг/год, средняя абсолютная ошибка — 6,3%. Параллельно этому было отмечено постепенное снижение концентрации СМП и МГ. При этом существенного снижения КАВП не происходило.

Важным фактором, способным усиливать распад белка, являлась адекватность диализа. Так, была выявлена отрицательная связь между нормализованной скоростью катаболизма белка во время процедуры ГД и «дозой диализа» (Kt/V), $r = -0,86$, $p < 0,0001$.

Среди наших пациентов у 96 была выявлена средняя степень нарушений обмена белка и у 32 человек — тяжелая. В течение 10 лет наблюдения умер 51 пациент. При расчете кумулятивной выживаемости для первой подгруппы она составила 64%, а для второй — только 36%, $F=3,2$, $p < 0,01$.

ОБСУЖДЕНИЕ

В начале исследования по общепринятым клиничко-лабораторным критериям 48% больных можно было отнести к группе низкого риска и 52% — среднего риска (только за счет наличия ИБС) [7]. Мы сознательно отбирали наиболее стабильных и сохранных пациентов, так как планировалось длительное наблюдение за ними. Однако при ретроспективном анализе учет лишь тех параметров, которые приведены в табл. 1 и 2, не позволил с достаточной точностью прогнозировать судьбу обследуемых.

В связи с особой ролью, которую отводят белковым нарушениям при ХПН, мы исследовали показатели, характеризующие катаболизм белка, и выявили их достоверное влияние на выживаемость больных.

В связи с тем, что определялось несколько показателей обмена белка и выраженность их изменений была неодинаковой у разных больных, мы посчитали целесообразным предложить рабочую классификацию НОБ. Как уже говорилось, СМП являются продуктом частичного протеолиза. В подобный процесс могут включаться лишь модифицированные белки, количество которых внутри клетки увеличено при интоксикации, стрессе, воспалении, ацидозе, белково-энергетической недостаточности, усилении перекисного окисления липидов. Модифицированные белки теряют свои регуляторные функции, в результате чего нару-

шается внутриклеточный метаболизм, а вследствие этого — страдают специфические функции клетки. Все это приводит к тому, что внутриклеточный протеолиз усиливается, модифицированные белки подвергаются частичному протеолизу, после чего способны выходить из клетки через клеточную мембрану. В этом случае в крови повышается содержание СМП даже при нормальной клубочковой фильтрации [5]. Условно мы назвали такую ситуацию I степенью НОБ.

При II степени НОБ активизируется внутрисосудистый протеолиз для того, чтобы инактивировать чрезмерное количество пептидного материала, вновь поступающего в кровь. В этот период определяется одновременное повышение в крови концентрации СМП и активности показателей внутрисосудистого протеолиза.

Наконец, при III степени НОБ количество модифицированных белков внутри клетки настолько превышает возможности ее протеолитического аппарата, что начинается дополнительное выведение этих белков путем экзоцитоза. В крови увеличивается активность внутрисосудистого протеолиза, повышается концентрация СМП и МГ.

Если придерживаться приведенной выше схемы, то у 75% наших пациентов исходно можно было говорить о II степени НОБ и у 25% — о III. В дальнейшем выяснилось, что в первую очередь погибли те больные из клинической группы среднего риска, у которых была зарегистрирована III степень НОБ.

По данным множественного регрессионного пошагового анализа, было выявлено, что катаболизм белка могут усиливать несколько клинических и лабораторных показателей. В первую очередь речь идет о высоком катаболизме белка во время процедуры ГД. Поскольку в подавляющем большинстве диализных центров в России невозможно регулярно оценивать объем потерь аминокислот в диализирующий раствор, то нам представляется удобным расчет СКБНД, так как этот показатель позволяет косвенно оценивать потери белка за диализную сессию. В том случае, когда эти потери восполняются недостаточно, у больного начинается постепенное снижение массы тела, как это было показано к пятому году лечения ГД при ретроспективном анализе группы наших больных.

Интересно, что к моменту начала исследования концентрация общего белка и альбумина крови не имели значимого прогностического значения. Это не кажется удивительным, так как в тот период оба параметра были в пределах нормальных значений. С другой стороны, данный факт свидетельствует о том, что выбранные нами показатели более чувствительны.

Концентрация стандартного бикарбоната отражает кислотно-основное состояние крови. Ацидоз хорошо известен как фактор, усиливающий распад белка.

Три следующих показателя: возраст, длительность ХПН и артериальной гипертензии тесно взаимосвязаны. «Катаболическое» влияние первых двух не требует особых пояснений. Роль длительного периода артериальной гипертензии становится понятной с учетом того, что все показатели внутрисосудистого протеолиза имеют связь с калликреин-кининовой системой.

Индекс тяжести анемии интересный и пока не до конца изученный фактор. Высокие его значения свидетельствуют о ситуации, когда для поддержания стабильного уровня гемоглобина крови необходимо не только дополнительное количество эритроцитов, но и дополнительное количество белков плазмы. А это может произойти только в условиях превышения распада белка над его синтезом.

Важным фактором, влияющим на активность катаболизма белка, является доза диализа. При низком показателе Kt/V резко возрастает скорость катаболизма белка. Вклад в нее внутрисосудистого протеолиза, как следует из приведенных данных, составляет лишь около 10%, остальное — результат деятельности внутриклеточных протеаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использованный нами комплекс показателей, включающий определение концентрации СМП, МГ и КАВП, технически несложен и выполнение его возможно в условиях большинства клинических лабораторий. В качестве дополнительного показателя целесообразно регулярно определять скорость катаболизма белка во время процедуры ГД.

Перечисленные показатели способствуют определению отдаленного прогноза у конкретного больного. Пациенты, у которых отмечается III степень НОБ, имеют плохой отдаленный прогноз. В качестве мер коррекции следует в первую очередь добиваться адекватного ГД, устранять белково-энергетическую недостаточность, корректировать ацидоз. Особую роль эти мероприятия приобретают у пациентов старших возрастных групп с длительным течением ХПН и артериальной гипертензией.

Библиографический список

1. Козлов В.В., Рябов С.И., Дорофеева Т.Б. и др. Влияние гемодиализа и гемосорбции на уровень среднемолекулярных компонентов сыворотки крови больных с хронической почечной недостаточностью // Тер. арх.—1984.—Т. 56, № 7.—С. 77—81.
2. Пасхина Т.С., Платонова Л.В., Полянцева Р.Л. Ингибитор трипсина мочи у больных гломерулонефритом // Вопр. мед. химии.—1988.—№ 1.—С. 89—94.
3. Ракитянская И.А. Иммунный гомеостаз // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб., 1997.—С. 274—297.
4. Ротт Г.М., Лапшина Г.М., Рожинская И.В. и др. Разработка и сопоставление информационной значимости методов определения миоглобина: твердофазный иммуноферментный анализ и гемагглютинационный тест // Вопросы мед. химии.—1988.—Т. 34, №5.—С. 124—129.
5. Румянцев А.Ш., Казначеева И.Г., Абдыдилова Л.В. и др. Выраженность эндогенной интоксикации при патогенетической терапии больных хроническим гломерулонефритом // Тер. арх.—1992.—№ 6.—С. 35—40.
6. Румянцев А.Ш., Козлов В.В., Жлоба А.А. Катаболизм белков // Лечение хронической почечной недостаточности / Ред. С.И.Рябов.—СПб., 1997.—С. 409—421.
7. Рябов С.И. Организация работы отделения хронического гемодиализа // Диализное лечение больных с ХПН.—СПб., 1995.—С. 5—10.
8. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. арх.—1990.—Т. 62, № 6.—С. 27—34.
9. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология.—1998.—Т 2, № 2.—С. 68—77.
10. Храмов В.А., Петрова Л.М., Блинова Е.И. Модификация реакции Сакагучи при применении 5-хлор-7-йод-8-оксихинолина // Лаб. дело.—1980.—№ 11.—С. 651—653.
11. Alvestrand A., Gutierrez A. Relationship between nitrogen balance, protein and energy intake in hemodialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 2.—P. 130—133.
12. Bergstrom J. Why are dialyses patients malnourished? // Amer. J. Kidney Dis.—1995.—Vol. 95, № 8.—P. 898—903.
13. Daugirdas J.T. Second generation logarithmic variable volume Kt/V : an analysis of error // J. Amer. Soc. Nephrology.—1993.—Vol. 4, №10.—P. 1205—1213.
14. Reaich D., Channon S.M., Scrimgeour C.M. et al. Correction of acidosis in human with CRF decreases protein degradation and aminoacid oxidation // Amer. J. Physiol.—1993.—№ 265.—P. 230—235.
15. Sargent J.A., Gotch F.A. Mathematic modelling of dialysis therapy // Kidney Int.—1980.—Vol. 18, Suppl. 10.—P. 2—10.

Поступила в редакцию 15.12.98 г.

© Р.Л.Коношкова, К.В.Михеева, 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-085.38-06:616.12-07

Р.Л.Коношкова, К.В.Михеева

ВЫЯВЛЕНИЕ НАРУШЕНИЙ РИТМА И ИШЕМИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА С ПОМОЩЬЮ СУТОЧНОГО КАРДИОМОНИТОРИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКИМ ГЕМОДИАЛИЗОМ

R.L.Konoshkova, K.V.Mikheeva

DETECTION OF THE DISTURBED RHYTHM AND ISCHEMIC ALTERATIONS IN THE MYOCARDIUM WITH THE HELP OF DIURNAL CARDIOMONITORING IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE TREATED BY CHRONIC HEMODIALYSIS

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

РЕФЕРАТ

Обследованы 17 больных с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение программным гемодиализом. Выполнены 17 плановых кардиомониторингов в течение 24 ч, включая время, в течение которого проводился сеанс гемодиализа. Выявлены тахизависимые нарушения ритма сердца (суправентрикулярные и желудочковые экстрасистолы от спорадических до значимых). У 19% больных зарегистрированы ишемические изменения сегмента ST во время сеанса гемодиализа, во внедиализный период — у 37%.

Метод холтеровского кардиомониторинга в ряде случаев позволяет выявить скрытые нарушения ритма и ишемические изменения у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности, получающих лечение гемодиализом.

Ключевые слова: суточное кардиомониторинг, гемодиализ.

ABSTRACT

An examination of 17 patients with chronic renal failure treated by permanent hemodialysis was carried out. Seventeen planned cardiomonitors during 24 hours were performed including the time of the hemodialysis session. Tachydependent disturbances of the heart rhythm were found (supraventricular and ventricular extrasystoles from sporadic to valuable). In 19% of the patients ischemic changes of ST segment were recorded during the hemodialysis session, in 37% they were registered at the periods without dialysis. The method of Holter cardiomonitors allows in some cases the disturbances of the rhythm and ischemic alterations to be diagnosed in patients with the end-stage chronic renal failure treated by hemodialysis.

Key words: diurnal cardiomonitors, hemodialysis.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти больных на гемодиализе (ГД), их доля составляет около 48% в общей структуре летальности [2]. В подавляющем большинстве случаев в основе летальных сердечно-сосудистых осложнений лежит атеросклероз. При хронической почечной недостаточности (ХПН) присутствуют одновременно основные факторы риска, ассоциирующие с развитием атеросклероза: длительно текущая нефрогенная артериальная гипертензия, дислиппротеидемия, гиперинсу-

линемия, наложение артериовенозной фистулы и влияние процедуры ГД, нарушение свертывающей системы крови, а также частое использование β -блокаторов для коррекции артериальной гипертензии, гиперпаратиреозидизм [2, 3].

В отечественной литературе отсутствуют данные о частоте клинических проявлений сердечно-сосудистых осложнений — нарушений ритма сердца, ишемических изменений миокарда у больных с ХПН, получающих лечение ГД.

Цель нашего исследования — проанализировать частоту нарушений ритма и ишемические изменения у больных с хронической почечной

недостаточностью, находящихся на программном ГД, используя метод суточного кардиомониторирования.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 17 человек, получающих лечение с помощью регулярного бикарбонатного ГД (9 мужчин и 8 женщин), средний возраст составил 49 ± 2 года, индивидуальные колебания — от 33 до 65 лет. Преобладающей причиной ХПН был хронический гломерулонефрит — 10 человек, у остальных 7 пациентов — хронический пиелонефрит, амилоидоз, поликистоз почек. Продолжительность артериальной гипертензии в среднем составила $7,1 \pm 0,4$ года.

Лечение больных проводили на аппаратах «Braun» и «Fresenius» (Германия). Длительность лечения составила в среднем 65 ± 11 мес.

Всем больным выполнено холтеровское кардиомониторирование на аппарате «Кардиотехника 4000» (Россия), который позволяет производить постоянную запись ЭКГ в течение 26 ч. Все обследования проводились в плановом порядке, т. е. ему не предшествовало ухудшение со стороны сердечно-сосудистой системы. Выполнены 17 кардиомониторирований в течение 24 ч, включая время, в течение которого проводился сеанс гемодиализа.

Анализ полученных данных выполняли на ПЭВМ DX4-100 с помощью стандартных методов статистического анализа (Statistika for Windows v. 5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследования показали, что в течение суток у большинства пациентов регистрировалась синусовая тахикардия, как в ночное время, так и в дневное (табл. 1). Только у двух пациентов отмечалось физиологическое урежение частоты сердечных сокращений ночью (см. табл. 1). При этом за критерий синусовой тахикардии принимали среднюю частоту сердечных сокращений (ЧСС) за сутки 90 уд/мин и более у каждого конкретного больного, а вариантом нормы в ночное время являлась средняя ЧСС, равная 50—70 уд/мин [1]. У подавляющего большинства пациентов и в дневные, и в ночные часы выявлялась наджелудочковая экстрасистолия (табл. 2). Важно отметить, что у двух обследованных в дневное время выявлена очень частая суправентрикулярная экстрасистолия (171 и 478 экстрасистол в 1 ч). Отсутствие наджелудочковых экстрасистол регистрировалось лишь у 2 больных и только ночью (см. табл. 2). При этом одиночные наджелудочковые экстрасистолы днем встречались в 3 раза чаще, чем в ночное время, а парные наджелудочковые экстрасистолы — одинаково часто днем и ночью (37 и 33%, соответственно, $p > 0,1$). Групповые экстрасистолы несколько чаще регистрировались в ночное время (19%), чем днем (11%, $p > 0,1$). Фибрилляция предсердий в дневное время не встречалась, а ночью зарегистрирована у 3 больных.

Желудочковые экстрасистолы существенно учащались в дневное время по сравнению с ночным. Во внедиализный период политопные желудочковые экстрасистолы встречались чаще, чем монотопные. Подобного рода соотношения были обнаружены и во время проведения сеанса гемодиализа.

Депрессия сегмента ST обнаружилась во время сеанса гемодиализа в 19%, а вне сеанса диализа в 37% случаев

Таблица 1

Средняя ЧСС у обследованных больных в дневное и ночное время суток

Время суток	ЧСС	Число больных
Дневное	<80	1
	81—90	4
	91—108	12
Ночное	50—70	2
	71—104	15

Таблица 2

Среднее число наджелудочковых экстрасистол в час в дневное и ночное время суток

Число экстрасистол	Число больных	
	Дневное время	Ночное время
Не регистрировались	0	2
<10	8	11
11—50	5	2
51—100	2	1
>101	2	1

($p < 0,05$). При этом следует иметь в виду, что продолжительность сеанса гемодиализа в среднем составила 4 ч, а внедиализное время достигало примерно 20 ч.

ОБСУЖДЕНИЕ

Регистрируемая синусовая тахикардия в течение суток у большинства больных, по данным литературы, обусловлена аккумуляцией катехоламинов [7]. Однако с учетом тахикардии, преимущественно в ночное время, возможно имеют место проявления сердечной недостаточности из-за увеличения притока крови к левому желудочку в горизонтальном положении. Тахизависимая экстрасистолия (наджелудочковые экстрасистолы отмечались в 3 раза чаще днем, чем в ночное время, а число желудочковых экстрасистол увеличивалось в дневное время) характерна для больных с каким-либо «органическим» заболеванием сердечно-сосудистой системы [5] и требует медикаментозного лечения. По данным B. Lown, с увеличением класса желудочковой экстрасистолии, в том числе и политопной (3-й класс), возрастает риск возникновения желудочковой тахикардии и внезапной смерти [5].

Нарушения ритма у больных с терминальной стадией ХПН, получающих лечение ГД, встречаются достаточно часто, но влияние сеанса гемодиализа на аритмии, в целом, прослеживается не очень четко. Тем не менее, у отдельных больных имеет место увеличение числа прежде всего наджелудочковых экстрасистол.

Следует отметить, что метод суточного кардиомониторирования позволяет более четко выявлять те или иные нарушения ритма, возникающие в разное время суток у больных с ХПН, получающих лечение ГД. В этом смысле суточное кардиомониторирование имеет существенные преимущества перед обычным электрокардиографическим (ЭКГ) исследованием. В частности, проанализировав данные ЭКГ у 80 больных с ХПН, получавших лечение ГД за длительный период времени, мы смогли лишь у 7 пациентов обнаружить минимальные нарушения ритма в виде единичных наджелудочковых и желудочковых экстрасистол.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что метод холтеровского кардиомониторирования в ряде случаев позволяет выявить скрытые нарушения ритма и ишемические изменения у больных с ХПН, получающих лечение ГД, в том числе и возникающие во время сеанса диализа.

2. В связи с тем, что другие методы верификации ишемической болезни сердца у данной

категории больных недоступны (выполнение велоэргометрической пробы затруднено в связи с наличием артериальной гипертензии, суставного и мышечного синдромов), а другие нежелательны (стресс эхокардиографическое исследование) — суточное кардиомониторирование может являться методом выбора.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей.—СПб.: Гиппократ, 1992.—С. 141—148.
2. Смирнов А.В. Частота клинических проявлений атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология. Сб. материалов рабочего совещания нефрологов Северо-Запада России, 16 мая 1996.—1996.—С. 45—47.
3. Смирнов А.В., Козлов В.В. Клинические проявления атеросклероза у больных на гемодиализе // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 68—77.
4. Чирейкин Л.В., Шубик Ю.В., Кофаль Л.А., Бершадский Б.Г. Желудочковая экстрасистолия: клиническая значимость, диагностика, лечение // Метод. реком.—СПб., 1993.
5. Шубик Ю.В. Лечение желудочковой экстрасистолии // Новости фармакотерапии.—1997.—Т. 2.—С. 14—18.
6. Cice G., Di Benedetto A., Sarubbi B., Tedesco M.A. Silent ischemia in patients on dialysis treatment // Cardiology.—1994.—Vol. 39, № 9.—P. 629—632.
7. Luik A.J., van Kuijk W.H., Spek J. Effects of hypervolemia on interdialytic hemodynamics and blood pressure control in hemodialysis patients // Amer. J. Kidney Dis.—1997.—Vol. 30, № 4.—P. 466—474.
8. Shapira O.M., Bar-Khayim Y. EKG changes and cardiac arrhythmias in chronic renal failure patients on hemodialysis // J. Electrocardiol.—1992.—Vol. 25, № 4.—P. 9—273.

Поступила в редакцию 17.12.98 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 615.874.2:616.61-008.64-036.12-085.38:616.153.96

Н.Д. Григорьева, А.Г. Кучер, В.Н. Спиридонов, А.Н. Васильев

ДИНАМИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ОБЩЕГО БЕЛКА И АЛЬБУМИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ХРОНИЧЕСКОМ ГЕМОДИАЛИЗЕ ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПРИЕМЕ СОЕВОГО ИЗОЛЯТА «SUPRO 760»

N.D. Grigorieva, A.G. Kucher, V.N. Spiridonov, A.N. Vasiliev

CHANGES OF CONCENTRATION OF TOTAL SERUM PROTEIN AND ALBUMIN IN PATIENTS UNDER CHRONIC HEMODIALYSIS TREATMENT WITH LONG TAKING OF SOYBEAN ISOLATE «SUPRO 760»

Кафедра пропедевтики внутренних болезней, Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Обследованы 50 больных (34 — в основной и 16 — в контрольной группе) с хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом. У всех пациентов определяли потребление основных питательных веществ — белков, жиров, углеводов, исходя из составляемых больными пищевых дневников, а также концентрацию общего белка и альбумина сыворотки крови. Практически у всех пациентов потребление белков, жиров, углеводов оказалось ниже рекомендуемых показателей. В течение года врач-диетолог проводил коррекцию рациона. В основной группе потребление белков было увеличено с помощью пищевой добавки — соевого изолята «Supro 760» в дозе 0,3 г на 1 кг массы тела в сутки, что привело к достоверному росту концентрации общего белка и альбумина сыворотки крови. Показана эффективность этой пищевой добавки для коррекции недостаточности питания. Выявлены сезонные колебания пищевого статуса данной категории пациентов.

Ключевые слова: гемодиализ, общий белок, альбумин, диета, соевый изолят.

ABSTRACT

An examination of 50 patients (25 male and 25 female) with chronic renal failure receiving treatment by chronic hemodialysis was carried out. In all the patients the consumption of basic nutritious substances — protein, fat, carbohydrates — was determined according to alimentary diaries of the patients and to the concentration of serum protein and albumin. Practically all the patients consumed protein, fat, carbohydrates below advisable indices. During a year a doctor-dietarian carried out correction of the ration. In the main group the consumption of protein was increased with the help of the alimentary additive soybean isolate «Supro 760» in dose 0,3 g/kg of body mass per day. It resulted in increased concentration of serum protein and albumin. The efficiency of this alimentary additive for correction of insufficient nutrition is shown. The seasonal fluctuations of the alimentary status of the given category of patients are revealed.

Key words: hemodialysis, serum protein, serum albumin, diet, soybean isolate.

ВВЕДЕНИЕ

К настоящему времени накоплены определенные сведения о разнообразных метаболических нарушениях у больных, получающих лечение хроническим гемодиализом (ГД). Это связано с имеющимися при хронической почечной недостаточности (ХПН) различными катаболическими факторами, свойственными как самой ХПН, так и связанными с процедурой ГД [3,4].

Большинство авторов отмечают широкую распространенность недостаточности питания (НП) у гемодиализных больных [4, 8], а также несомненную связь состояния питания у дан-

ной группы пациентов и клинических исходов — заболеваемости и смертности. Хотя НП сама по себе редко указывается как причина смерти диализных больных, однако в группе пациентов с низкими показателями маркеров питания отмечается самая высокая частота летальных исходов и госпитализаций [1].

Среди многочисленных показателей НП прогностически значимым оказался уровень сывороточного альбумина. При уровне альбумина менее 25 г/л риск смерти пациента был в 20 раз выше, чем у больных с концентрацией альбумина более 40 г/л. Повышение уровня

альбумина на 5 г/л уменьшало риск летального исхода в 2 раза [9]. Кроме того, низкая концентрация альбумина сыворотки практически всегда сочетается с другими маркерами недостаточности питания [7, 13]. Эти наблюдения привели к выводу, что низкая концентрация альбумина сыворотки сама по себе обычно достаточна для диагностики НП [8].

Учитывая влияние НП на заболеваемость и смертность, чрезвычайно актуальными становятся вопросы адекватной коррекции нарушенного питания.

По данным зарубежной литературы, при выявлении НП производятся коррекция рациона и назначение пищевых добавок — пероральный прием эссенциальных аминокислот и их кетоаналогов и/или внутривенное парентеральное питание [8].

Известны недостатки данных методов лечения, наиболее актуальным из которых в нашей стране является высокая стоимость этих препаратов, что делает недоступным их широкое применение. В этой связи был предпринят поиск адекватной пищевой добавки, которая могла бы способствовать коррекции нарушенного пищевого статуса у больных, получающих лечение хроническим ГД.

В качестве такой добавки нами было предложено использование белковых изолятов серии «Supro 760», полученных путем высоких технологий из семян сои.

В 100 г изолята содержится 90 г белка. По аминокислотному составу соевый белок близок к идеальному, за исключением метионина, которого содержится около 75% от требуемого, что легко компенсируется при смешанной диете. Продукт обладает высокой усвояемостью, практически не содержит калия и фосфора.

Целью исследования явилось изучение возможности применения соевых изолятов для коррекции НП и, в частности, их влияния на такие показатели белкового обмена как альбумин и общий белок.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В течение года проводилось обследование двух групп гемодиализных больных. Основная группа состояла из 34 пациентов (17 мужчин и 17 женщин), контрольная — из 16 (8 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 28 до 69 лет. У большинства пациентов в обеих группах диагностирован хронический гломерулонефрит — соответственно, у 61,8 и 62,5% больных. Хронический пиелонефрит отмечался у 11,8% пациентов в основной и у 12,5% — в контрольной группах. Поликистоз почек диагностирован у 14,6 и 6,25% больных, соответственно. Прочие заболевания составили 11,8% — в основной и 18,75% — в контрольной. В основной группе они были представлены аномалиями развития, в контрольную группу, помимо этого диагноза, также включен пациент с геморрагическим васкулитом.

Все больные получали лечение бикарбонатным ГД на аппаратах «искусственная почка» фирм «Althin», «Gambro», «Braun», «Fresenius» с использованием капиллярных диализаторов и воды, подвергнутой глубокой очистке методом обратного осмоса. Сеансы диализа проводились 3 раза в неделю с продолжительностью каждого от 4 до 5,5 ч.

Пациентам, находящимся на лечении ГД, была предписана диета с потреблением белка из расчета 1,2 г на 1 кг массы тела в сутки и энергообеспеченностью 35 ккал на 1 кг массы тела [2, 10, 11], что контролировалось при помощи пищевых дневников, составляемых больными за 5—

Таблица 1

Потребление питательных веществ пациентами мужского пола до начала исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Основная, n=17	1,01±0,07**	1,13±0,04	4,57±0,18*	1,68±0,07	32,14±1,4*
Контрольная, n=8	1,35±0,09**	1,46±0,07	5,94±0,19*	1,89±0,15	41,38±1,46*

Примечание. ПБ — потребление белка; ПЖ — потребление жиров; ПГ — потребление углеводов.

Достоверность различий между основной и контрольной группами:

* $p < 0,05$.

** $p < 0,01$.

Таблица 2

Потребление питательных веществ пациентами женского пола до начала исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Основная, n=17	1,08±0,04	1,11±0,06	4,18±0,2	1,76±0,08	30,51±1,35
Контрольная, n=8	1,05±0,06	1,17±0,04	4,31±0,12	1,88±0,12	31,56±0,8

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

7 дней и расчетного показателя — дневного потребления белка (ДПБ), определяемого исходя из расчета кинетики мочевины [12].

Изучение потребления питательных веществ нашими больными до начала исследования показало, что среди пациентов мужского пола основной группы и у пациентов женского пола обеих групп (табл. 1, 2) суточный рацион не соответствовал рекомендуемым показателям. В этой связи больным были даны соответствующие указания по изменению качественного и количественного состава питания. У пациентов основной группы недостаточное потребление белка компенсировалось приемом 0,3 г на 1 кг массы тела белкового изолята «Supro 760».

Контроль основных биохимических показателей проводили 1 раз в 3 мес на протяжении 1 года. Общий белок определяли биуретовым методом, абсолютное значение альбумина рассчитывали по процентному, определяемому методом электрофореза. Потребление питательных веществ также контролировали 1 раз в 3 мес. При оценке достоверных различий между точками на протяжении исследования получено не было, поэтому анализ проводили суммарно для всего времени наблюдения.

Статистический анализ проводили с помощью критерия Стьюдента и линейного корреляционного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В течение 1 года на фоне потребления «Supro 760», а также рекомендаций врача-диетолога по коррекции рациона у пациентов мужского пола отмечалось достоверное увеличение потребления белка, возрастание потребления жиров и углеводов, что привело к увеличению энергообеспеченности, но без достоверных различий (табл. 3). Удалось достигнуть рекомендуе-

Таблица 3

Потребление питательных веществ пациентами мужского пола в основной группе ($\bar{X} \pm m$)

Основная группа	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Исходно, n= 17	1,01±0,07***	1,13±0,04	4,57±0,18	1,68±0,07**	32,14±1,4
За время исследования, n=68	1,26±0,02***	1,28±0,02	4,89±0,11	2,12±0,07**	35,80±1,9

Примечание. Остальные обозначения те же, что и в табл. 1.
Достоверность различий между группами *** $p < 0,001$.

Таблица 4

Потребление питательных веществ пациентами мужского пола в контрольной группе ($\bar{X} \pm m$)

Основная группа	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Исходно, n=8	1,35±0,09	1,46±0,07	5,94±0,19	1,89±0,15	41,38±1,46
За время исследования, n=32	1,18±0,01	1,36±0,01	5,33±0,09	1,98±0,05	37,90±1,6

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1, 3.

мых норм потребления основных питательных веществ. Значимое увеличение потребления белка также подтверждалось достоверным повышением расчетного показателя — ДПБ, который определяется, исходя из кинетики мочевины (см. табл. 3).

В контрольной группе за время исследования произошло снижение потребления основных питательных веществ и энергообеспеченности, однако, не ниже рекомендуемых показателей. Некоторое увеличение расчетного показателя — ДПБ наиболее вероятно произошло за счет распада эндогенного белка. Эти изменения были недостоверны (табл. 4).

Потребление углеводов контрольной группы в абсолютном значении оставалось выше рекомендуемого, поэтому сохранялось достоверное различие между двумя группами по этому показателю (табл. 5), как и до начала исследования. По другим показателям значимых различий между группами получено не было.

Таблица 5

Потребление питательных веществ пациентами мужского пола на протяжении времени исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Основная, n=68	1,26±0,02	1,28±0,02	4,89±0,11*	2,12±0,07	35,8±1,9
Контрольная, n=32	1,18±0,01	1,36±0,01	5,33±0,09*	1,98±0,05	37,9±1,6

Примечание. Обозначение те же, что и в табл. 1.

Таблица 6
Потребление питательных веществ пациентами женского пола
в основной группе ($\bar{X} \pm m$)

Основная группа	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Исходно, n=17	1,08±0,04*	1,11±0,06	4,18±0,2	1,76±0,08***	30,51±1,35
За время исследования, n=68	1,19±0,02*	1,17±0,02	4,45±0,12	2,21±0,06***	32,70±1,8

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1, 3.

Таблица 7
Потребление питательных веществ пациентами женского пола
в контрольной группе ($\bar{X} \pm m$)

Основная группа	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Исходно, n=8	1,05±0,06	1,17±0,04	4,31±0,12	1,88±0,12	31,56±0,8
За время исследования, n=32	1,03±0,03	1,21±0,03	4,4±0,09	1,75±0,07	32,12±1,4

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

Таблица 8
Потребление питательных веществ пациентами женского пола
на протяжении времени исследования ($\bar{X} \pm m$)

Группы обследованных	ПБ, г/кг	ПЖ, г/кг	ПГ, г/кг	ДПБ, г/кг	Энерго-обеспеченность, ккал/кг
Основная, n=68	1,19±0,02**	1,17±0,02	4,45±0,12	2,21±0,06***	32,7±1,8
Контрольная, n=32	1,03±0,03**	1,21±0,03	4,4±0,09	1,75±0,07***	32,12±1,4

Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1, 3.

У пациентов женского пола в обеих группах отмечалось недостаточное потребление всех основных питательных веществ и, соответственно, неадекватная энергообеспеченность. За время исследования в основной группе на фоне потребления соевого изолята, выполнения рекомендаций врача-диетолога отмечалось достоверное увеличение потребления белка (табл. 6), возрастание потребления жиров, углеводов, увеличение энергообеспеченности, но без значимых различий. ДПБ также достоверно возросло (см. табл. 6).

Несмотря на диетические рекомендации, в контрольной группе не удалось достигнуть необходимого количества белка в дневном рационе, хотя потребление жиров и углеводов несколько увеличилось, возросла энергообеспеченность. Расчетное ДПБ несколько снизилось, но эти колебания были недостоверны (табл. 7).

Увеличение потребления белков пациентками основной группы сопровождалось достоверными различиями между двумя группами по этому показателю и по ДПБ (табл. 8). По остальным показателям группы значимо не различались.

При анализе не было получено достоверного влияния пола на изменения биохимических показателей, поэтому он проводился без деления на группы пациентов мужского и женского пола.

Через 3 мес исследования в основной группе отмечался достоверный рост концентрации общего белка и альбумина (рис. 1, 2). Эти показатели несколько снизились через 6 мес от начала исследования, однако для концентрации общего белка сохранялось достоверное различие по сравнению с исходной точкой. Через 9 мес наблюдения концентрации общего белка и альбумина вновь возросли и остались на том же уровне и через 12 мес. Отмечалось достоверное различие этих показателей по сравнению с исходным, а также с данными, полученными через 6 мес исследования (см. рис. 1, 2).

В контрольной группе показатели оставались стабильными, без значимых колебаний, на протяжении всего исследования.

Если изначально основная и контрольная группы не различались по концентрации общего белка и альбумина, то рост этих показателей в основной группе привел к достоверным различиям между двумя группами через 3, 9 и 12 мес исследования (см. рис. 1, 2).

ОБСУЖДЕНИЕ

Исходно группы не различались по концентрации общего белка и альбумина. Практически у всех пациентов отмечалось недостаточное потребление основных питательных веществ (за исключением мужчин контрольной группы).

Добавление к рациону пищевой добавки «Supro 760», работа врача-диетолога, рекомендовавшего увеличение энергообеспеченности диеты, привели к возрастанию в основной группе потребления белков, жиров, углеводов в соответствии с рекомендуемыми нормами. Пациентам мужского пола контрольной группы коррекция рациона не требовалась.

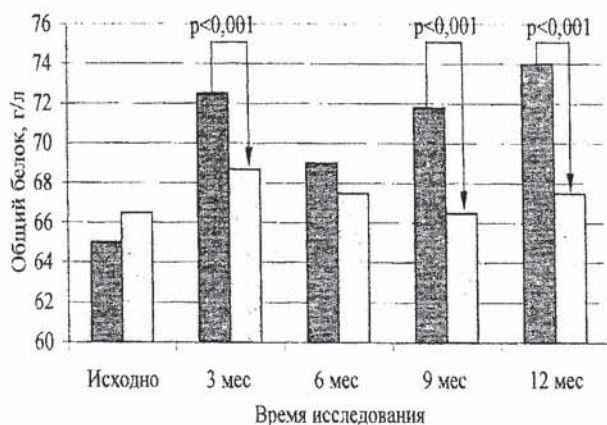


Рис. 1. Динамика концентрации общего белка сыворотки крови.

Темные столбцы — основная группа; светлые — контрольная.

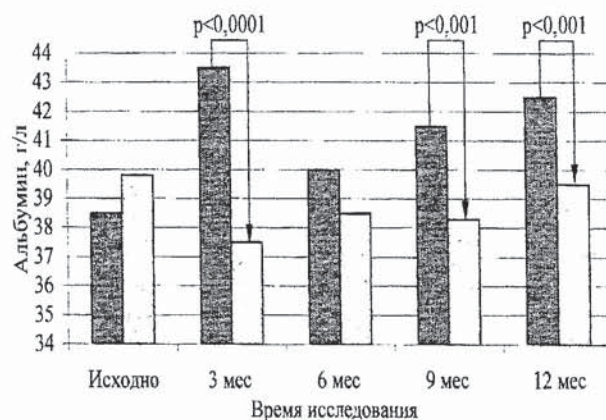


Рис. 2. Динамика концентрации альбумина сыворотки крови.

Обозначения те же, что и на рис. 1.

У пациентов женского пола без применения пищевой добавки не удалось нормализовать потребление белка, отмечалось лишь увеличение в рационе доли углеводов и жиров.

Недостаточное выполнение рекомендуемой диеты этими пациентками было связано с нежеланием менять свои пищевые привычки, преодолеть которое врачу-диетологу не удалось. Недостаточная пищевая покорность у диализных пациентов отмечается и другими исследователями [5, 6]. Она выявлялась и у пациентов контрольной группы, из которой на начальном этапе были исключены 16 пациентов вследствие нежелания следовать указаниям диетолога.

При нормализации пищевого рациона с добавлением соевого изолята «Supro 760» отмечалось достоверное возрастание концентрации общего белка и альбумина, что показывает возможность коррекции нарушенного пищевого статуса при помощи соответствующей пищевой добавки и диетических рекомендаций. Тесная связь концентрации белков и потребления питательных веществ особенно видна в виде сезонного колебания на фоне снижения калорийности и потребления белков летом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая выявление недостаточного потребления питательных веществ без контроля врача-диетолога, улучшение рациона на фоне работы врача, показана важность наблюдения специалиста по питанию за этой группой пациентов. Продemonстрирована возможность диетического воздействия на концентрацию общего белка и альбумина. Выявлены сезонные колебания пищевого статуса больных, получающих лечение хроническим ГД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Acchiardo S.R., Moore L.W., Latour P.A. et al. Malnutrition as main factor in morbidity and mortality of hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1983.—Vol. 24, Suppl. 16.—P. 199—203.
2. Alvestrand A. Nutritional requirements in hemodialysis patients / *Nutrition and the Kidney* // Ed. Mich W.E., Klahr S.—Boston: Little, Brown and Company.—1988.—P. 180—197.
3. Bergström J. Why are dialysis patients malnourished? // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1995.—Vol. 26, № 1.—P. 229—241.
4. Chertow G.M., Ling J., Lew J.N. et al. The association of intradialytic parenteral nutrition administration with survival in hemodialysis patients // *Amer. J. Kidney Dis.*—1994.—Vol. 24, № 6.—P. 912—920.
5. Gentile M.G., D'Amico G. How to measure and how to improve dietary compliance // *Contrib. Nephrol.*—1990.—Vol. 81.—P. 1—8.
6. Giovanetti S., Grets N., Attman P.O. et al. Dietary compliance on the trial of the European study group // *Contrib. Nephrol.*—1990.—Vol. 81.—P. 61—70.
7. Guarneri B., Faccini L., Lipartiti T. et al. Simple methods for nutritional assessment in hemodialyzed patients // *Amer. J. Clin. Nutr.*—1980.—Vol. 33.—P. 1598—1607.
8. Ikizler T.A., Hakim R.M. Nutrition in end-stage renal disease // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 50, № 2.—P. 343—357.
9. Lowrie E.G., Lew N.L. Death risk in hemodialysis patient: the predictive value of commonly measured variables and an evaluation of death rate differences between facilities // *Amer. J. Kidney Dis.*—1990.—Vol. 15.—P. 458—482.
10. Monteon F.J., Laidlaw S.A., Shaib J.K., Kopple J.D. Energy expenditure in patients with chronic renal failure // *Kidney Int.*—1986.—Vol. 30.—P. 741—747.
11. Parker T.F., Wingard R.L., Hunsni L. et al. Effect of the membrane biocompatibility on nutritional parameters in chronic hemodialysis patients // *Kidney Int.*—1996.—Vol. 49.—P. 551—556.
12. Sargent J.A., Gotch F.A. Mathematic modelling of dialysis therapy // *Kidney Int.*—1980.—Vol. 18, Suppl. 10.—P. 2—10.
13. Verdery R.B., Goldberg A.P. Hypocholesterolemia as a predictor of death: a prospective study of 224 nursing home residents // *J. Gerontol.*—1994.—Vol. 46.—P. 84—90.

Поступила в редакцию 17.12.98 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.61-008.64-085.38-036

Н.Н.Петрова, И.А.Васильева, С.Л.Гаврик

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ПЕРМАНЕНТНЫМ ГЕМОДИАЛИЗОМ И ПЕРИТОНЕАЛЬНЫМ ДИАЛИЗОМ

N.N.Petrova, I.A.Vasilieva, S.L.Gavrik

QUALITY OF LIFE IN HEMODIALYSIS AND PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Центр передовых медицинских технологий, Санкт-Петербург, Россия

РЕФЕРАТ

Сравнительный анализ качества жизни, с точки зрения субъективной удовлетворенности больных уровнем своего функционирования, показал определенные преимущества перманентного гемодиализа как в отношении ряда физических, так и социально-психологических показателей. Снижение качества жизни, в частности, уровня социальной и физической активности пациентов может быть обусловлено аффективными расстройствами и неадекватной психологической защитой.

Ключевые слова: качество жизни, гемодиализ, перитонеальный диализ.

ABSTRACT

A comparative analysis of quality of life from the viewpoint of the patient's subjective satisfaction with the level of their functioning shows evident advantages of permanent hemodialysis in relation to some physical, social and psychological aspects. Decreased quality of life, particularly of the level of patient's social and physical activity may be due to affective disturbances and inadequate psychological defence.

Key words: quality of life, hemodialysis, peritoneal dialysis.

ВВЕДЕНИЕ

Перитонеальный диализ получают сейчас около 70 000 больных в мире [9]. Выживаемость при этом виде терапии сравнима с таковой при лечении методом перманентного гемодиализа (ГД). По мнению исследователей, качество жизни больных мало учитывается при оценке эффективности лечения и успешности реабилитации больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Имеющиеся работы страдают от отсутствия стандартизованных методов исследования и групп сравнения. Высказано мнение, что по объективным данным большинство исследователей рассматривают ГД как более успешный метод лечения ХПН. В то же время, есть данные, что субъективное качество жизни выше при лечении перитонеальным диализом [2]. R.Gokal [7] считает, что тип диализа мало отражается на качестве их жизни, однако, отмечая при этом, что субъективное качество жизни выше у больных, получающих перитонеальный диализ. T.Wang и соавт. [10] не обнаружили отличий по показателю качества жизни у больных, находящихся на лечении ГД и перитонеальным диализом. E.Fox и соавт. [3] отметили более низкий уровень качества жизни у больных на централизованном ГД по сравнению с амбулаторным

перитонеальным диализом и домашним ГД. С другой стороны, J. de Groot и соавт. [4] не выявили существенных различий качества жизни при разных видах диализа, хотя субъективные и объективные критерии качества жизни были несколько выше на перитонеальном диализе.

Наряду с этим, имеются данные о зависимости стрессогенного влияния перитонеального диализа от наличия осложнений, возраста (больше выражено у больных около 60 лет в связи с тревогой за будущее — проблемы с работой), пола (мужчины больше озабочены трудоустройством, в то время, как женщины — внешним видом, изменением образа тела вследствие технических особенностей диализа). На примере 120 больных, получавших лечение ГД и перитонеальным диализом в течение не менее 6 мес, был проведен сравнительный анализ качества жизни [5]. При этом больным предлагалось сделать выбор между этими типами лечения. Основанием для предпочтения перитонеального диализа явились: большее свободное время (21%), большая свобода, независимость (67%), лучшее самочувствие (44%), меньшая тревога (5%); для ГД: большее свободное время (53%), лучшее самочувствие (39%), меньшая тревога (13%), отсутствие перитонеального ка-

тетера и меньшая частота осложнений (19%). 52% больных на ГД и 39% больных на перитонеальном диализе считали, что они «вовлечены в лечение» в меньшей степени, чем при другом методе терапии. Таким образом, A.F. De Vecchi и соавт. [5] констатируют, что предпочтение, которое больные отдают перитонеальному диализу, обусловлено, преимущественно, ощущением большей свободы по сравнению с ГД (67% больных). Исследователи считают, что наличие проблем и выбор вида диализа не зависели от пола, возраста, образования и работы.

Сравнительный анализ качества жизни на ГД и перитонеальном диализе показал, что хотя различий по функциональному статусу между этими группами больных, согласно шкале Karnofsky, не было обнаружено, тяжесть состояния была больше при ГД [8]. Несмотря на более тяжелое соматическое состояние, нарушения функционирования на ГД не были значительнее по сравнению с перитонеальным диализом. Напротив, констатировано, что психическая адаптация на ГД была лучше. Авторы объясняют это большей психологической и социальной изоляцией больных на перитонеальном диализе, в том числе меньшей поддержкой со стороны медицинского персонала.

Из факторов, определяющих качество жизни при лечении перитонеальным диализом, выделяют семейную адаптацию и доход (материальное благосостояние) больных [6].

Таким образом, имеющиеся в литературе сведения отличаются значительными расхождениями по вопросу о роли вида терапии ХПН (перитонеальный диализ или гемодиализ) в определении эффективности физической и социально-психической реабилитации больных. Несмотря на то, что терминальная ХПН представляет собой ситуацию витальной угрозы, сопряжена с мощным психотравмирующим воздействием на больных, что в значительной степени обуславливает их качество жизни, психологические особенности больных при перитонеальном диализе остаются недостаточно исследованными.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение влияния перитонеального диализа на качество жизни больных с ХПН в сравнении с перманентным централизованным ГД.

Для этого в ходе исследования проводилась сравнительная оценка психического и физического статуса больных, определение уровня их качества жизни и выявление взаимосвязей между этими параметрами.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 30 больных, которые получали лечение в отделении гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (воз-

раст — $36,2 \pm 1,2$ года). Наиболее частым заболеванием, приводившим к ХПН, являлся гломерулонефрит. ГД, как правило, начинали при ХПН IIIA ст. Отмечена значительная длительность хронического заболевания почек в целом ($14,9 \pm 9,0$ лет) и гипертензии ($8,6 \pm 5,4$ года). Давность ХПН составила $4,3 \pm 0,4$ года. Возраст начала болезни — $24,7 \pm 1,3$ года, промежуток времени от начала заболевания до лечения ГД — $9,9 \pm 0,8$ года. Большинство пациентов были на этапе стабильного ГД (длительность — $45,2 \pm 17,6$ мес). Адекватный ГД с продолжительностью сеанса 5–6 ч проводился с частотой 3 раза в неделю с применением капиллярных диализаторов, бикарбонатного диализирующего раствора и системы очистки воды.

Вторая группа больных, состоявшая из 6 мужчин и 11 женщин, получала заместительную терапию постоянным амбулаторным перитонеальным диализом в Центре передовых медицинских технологий. Возраст пациентов — $41,47 \pm 9,59$ лет. Длительность заместительной терапии $7,65 \pm 2,29$ мес.

Значение КТ/V составило $2,20 \pm 0,47$ при норме выше 1,7, что свидетельствует об адекватности проводимой терапии. Уровень гемоглобина достигал в среднем $97,3 \pm 21,4$ г/л. Артериальная гипертензия была скорректирована в пределах до 150/100 мм рт. ст. Соматическое состояние пациентов было удовлетворительным.

В исследовании была использована экспериментально-психологическая методика для оценки субъективной удовлетворенности качеством жизни SF-36 Health Status Survey [11].

Данная методика позволяет оценить физическое, психическое состояние больных, их социальное функционирование, а также отражает субъективную характеристику степени выраженности болевого синдрома.

Методика содержит ряд шкал, составленных таким образом, что более высокая оценка (в баллах) указывает на лучшее состояние здоровья. Например, высокий балл по шкале боли свидетельствует об отсутствии болевого синдрома: чем выше оценка по этой шкале, тем меньше выраженность боли.

В методике представлены следующие шкалы.

1. Физическое функционирование, отражающее степень, в которой здоровье лимитирует физические нагрузки, такие как самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, переноска тяжестей, наклоны, а также значительные физические нагрузки.

2. Влияние физического состояния на ролевое функционирование (работу, выполнение будничной деятельности).

3. Интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься нормальной деятельностью, включая работу по дому и вне дома.

4. Общее состояние здоровья — оценка пациентом своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения; сопротивляемость болезни.

5. Жизнеспособность (прилив жизненных сил) подразумевает ощущение себя полным сил и энергии или, напротив, обессиленным.

6. Социальное функционирование включает в себя степень, в которой физическое или эмоциональное состояние ограничивает социальную активность (общение).

7. Влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование предполагает оценку степени, в которой эмоциональное состояние мешает выполнению работы или другой обычной повседневной деятельности, включая большие затраты времени, уменьшение объема работы, снижение ее качества.

8. Оценка психического здоровья характеризует настроение (наличие депрессии, тревоги, общий показатель положительных эмоций).

9. Оценка состояния здоровья по сравнению с тем, что было год назад.

Психическое состояние больных оценивалось с использованием экспериментально-психологических методик для определения уровня личностной и реактивной тревожности Спилбергера и самооценки депрессии Зунга. Особенности психологической защиты изучались с помощью методики «Индекс жизненного стиля».

Полученные результаты обработаны с применением методов параметрической и непараметрической статистики, в том числе линейного корреляционного и множественного регрессионного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе установлено, что больные, получающие лечение ГД и пери-

тонеальным диализом, различаются по своему психическому состоянию (табл. 1). Можно отметить тенденцию к большей выраженности депрессии при лечении ГД и тревоги — на перитонеальном диализе. Выявляется меньшая выраженность проекции, сопряженной с агрессией, переносом на окружающих субъективно неприемлемых мыслей, чувств и гиперкомпенсации, связанной с чрезмерной активностью в доступных сферах деятельности, при лечении перитонеальным диализом.

Страдает качество жизни больных. Особенно заметными являются отклонения по показателям физического состояния. Отчетливо снижена способность к выполнению видов деятельности, связанной с физическими нагрузками: самообслуживание, ходьба, подъем по лестнице, поднятие тяжестей. Физическое состояние больных во много раз по сравнению с нормой ограничивает выполнение различных видов повседневной деятельности, препятствует участию в труде. Резко снижена активность больных, они повышено утомляемы, астенизированы. Значительной интенсивности достигает болевой синдром. В целом, общее состояние физического здоровья больных снижено по сравнению с контрольной группой в 2 раза (см. табл. 2, 3).

Полученные данные свидетельствуют, что больные, находящиеся на лечении ГД, достоверно отличаются от больных, получающих перитонеальный диализ, в лучшую сторону по показателям физического функционирования и влияния эмоционального состояния на различные виды функционирования. У них имеется тенденция к более высокой общей оценке здоровья, прогностической оценке своего состояния и лечения, социального функционирования.

Анализ факторов, определяющих уровень качества жизни при лечении ГД, представлен в ранее опубликованной нами статье [1]. Установлено, что при перитонеальном диализе показатель физического здоровья в значительной степени зависит от выраженности болевого синдрома и эмоционального состояния больных ($p < 0,05$). Общая оценка здоровья определяется не только степенью, в которой физическое состояние ограничивает ролевое функционирование больных, но и психическим статусом, в частности, чем выраженнее тревожные расстройства, тем ниже этот показатель ($r = -0,61$; $p < 0,01$). Физическое здоровье, в том числе болевой синдром, существенно влияет на уровень социальной активности и энергичность больных, получающих этот вид лечения. Обнаружена закономерность, аналогичная ГД: прямой параллелизм между выраженно-

Таблица 1

Характеристика психического состояния больных, получающих лечение перитонеальным диализом и гемодиализом ($\bar{X} \pm m$)

Показатели	Группы больных		Достоверность различий, p
	Перитонеальный диализ, $n=20$	ГД, $n=30$	
Тревожность:			
реактивная	48,4 $\pm$ 10,5	44,6 $\pm$ 1,7	<0,05
личностная	53,5 $\pm$ 8,6	56,3 $\pm$ 2,4	
Депрессия	52,9 $\pm$ 8,5	59,1 $\pm$ 2,7	<0,05
Механизмы психологической защиты:			
отрицание	5,7 $\pm$ 2,4	5,8 $\pm$ 0,5	>0,1
вытеснение	3,9 $\pm$ 2,0	3,6 $\pm$ 0,5	>0,1
регрессия	5,4 $\pm$ 2,5	5,2 $\pm$ 0,5	>0,1
компенсация	3,3 $\pm$ 1,6	2,9 $\pm$ 0,4	<0,05
проекция	7,5 $\pm$ 2,5	8,6 $\pm$ 0,5	<0,05
замещение	3,7 $\pm$ 2,1	3,7 $\pm$ 0,5	>0,1
интеллектуализация	5,9 $\pm$ 2,5	6,0 $\pm$ 0,5	>0,1
гиперкомпенсация	3,9 $\pm$ 2,1	4,8 $\pm$ 0,5	<0,05

стью болевого синдрома и депрессии ($R=0,95$; $p<0,0001$). Снижение энергичности, витальности может быть результатом превалирования психологической защиты по типу регрессии (возврат к инфантильным формам реагирования), которая, как продемонстрировало исследование, сопряжена с депрессивными расстройствами ($r=0,55$; $p<0,01$; $R=0,85$; $p<0,005$). Общая оценка психического здоровья выше у пациентов с доминированием механизма психологической защиты по типу вытеснения из сознания непереносимых мыслей, переживаний ($r=-0,54$; $p<0,01$). Гиперкомпенсация как чрезмерная активность в доступных сферах деятельности сопряжена с меньшей удовлетворенностью пациентов способностью к физическому функционированию и эмоциональному состоянию ($p<0,01$ и $p<0,001$, соответственно). Социальное функционирование больных в значительной степени определяется их физическим состоянием, выраженностью болевого синдрома и наличием эмоциональных нарушений ($R=0,77$; $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности психического состояния больных, получающих активные виды лечения на терминальной стадии ХПН, обусловлены спецификой характерных для них психотравмирующих факторов: «прикованность к аппарату, зависимость» при ГД и личная ответственность за лечение, необходимость для пациента осуществлять непосредственный контроль за ситуацией витальной угрозы при перитонеальном диализе. Своеобразие психотравмирующей ситуации, формирующейся в условиях каждого метода, находит отражение в отличительных чертах психологической защиты, что может служить мишенью для целенаправленной психотерапии как средства улучшения психической адаптации больных к лечению.

Независимо от вида активной терапии ХПН, пациенты достоверно отличаются от здоровой популяции в худшую сторону по всем характеристикам качества жизни. Однако, несмотря на то, что, на первый взгляд, перитонеальный диализ может обеспечить пациенту большую психологическую свободу, субъективная составляющая качества жизни по ряду показателей лучше при лечении ГД. При лечении перитонеальным диализом, также как и при ГД, депрессия может явиться причиной снижения физической и социальной активности больных вследствие ангедонии.

Полученные данные свидетельствуют в пользу высказанного нами ранее предположения об эффективности для пациентов ГД психологической защиты в виде вытеснения и неадекватности регрессии.

Таблица 2
Качество жизни больных, получающих перитонеальный диализ, по данным методики SF-36 HEALTH STATUS SURVEY, в сравнении со здоровыми

Показатель качества жизни	Перитонеальный диализ ($X \pm m$)	Достоверность различий, p	Здоровые ($X \pm m$)
PF	44,4 $\pm$ 10,2	<0,01	96,0 $\pm$ 21,2
RP	28,1 $\pm$ 6,7	<0,01	90,0 $\pm$ 19,8
BP	53,9 $\pm$ 10,2	<0,01	89,7 $\pm$ 19,1
GH	28,6 $\pm$ 7,1	<0,01	73,2 $\pm$ 17,6
VT	44,1 $\pm$ 10,4	<0,05	62,2 $\pm$ 14,2
SF	58,6 $\pm$ 12,9	<0,05	85,0 $\pm$ 18,8
RE	37,5 $\pm$ 9,0	<0,05	65,0 $\pm$ 15,0
MH	56,4 $\pm$ 10,1	—	63,3 $\pm$ 14,5
HT	2,9 $\pm$ 0,6	—	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: PF — способность к физическим нагрузкам; RP — влияние физического состояния на ролевое функционирование; BP — болевой синдром; GH — общее состояние здоровья; VT — физическая активность, энергичность; SF — социальное функционирование; RE — влияние эмоционального состояния на ролевое функционирование; MH — психическое здоровье; HT — оценка здоровья в динамике.

Таблица 3
Качество жизни больных, получающих лечение гемодиализом и перитонеальным диализом, по данным методики SF-36 HEALTH STATUS SURVEY

Показатель качества жизни	Группы больных		Достоверность различий, p
	ГД ($X \pm m$)	Перитонеальный диализ ($X \pm m$)	
PF	57,8 $\pm$ 12,3	42,9 $\pm$ 10,2	<0,05
RP	24,4 $\pm$ 5,7	28,1 $\pm$ 6,7	>0,1
BP	53,9 $\pm$ 11,1	56,6 $\pm$ 10,2	>0,1
GH	34,6 $\pm$ 8,2	28,6 $\pm$ 7,1	>0,1
VT	42,8 $\pm$ 9,7	44,1 $\pm$ 10,4	>0,1
SF	61,4 $\pm$ 13,7	61,0 $\pm$ 12,9	>0,1
RE	58,0 $\pm$ 12,5	37,5 $\pm$ 9,0	<0,01
MH	59,1 $\pm$ 12,9	56,4 $\pm$ 10,1	>0,1
HT	4,0 $\pm$ 0,9	2,9 $\pm$ 0,6	<0,05

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Адекватный ГД может обеспечить более высокие показатели качества жизни по физическим, психическим и социальным характеристикам по сравнению с перитонеальным диализом. Качество жизни пациентов в значительной степени обусловлено влиянием психологических факторов. В связи с этим коррекция психического состояния больных, в том числе активизация в процессе психотерапии адекватных защитных механизмов, может способствовать повышению эффективности психосоциальной и физической реабилитации больных с терминальной ХПН и должна учитывать специфику психогенного влияния различных методов лечения, а также общие закономерности психологической защиты в ситуации витальной угрозы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Петрова Н.Н., Тимофеев М.М., Челноков Б.Н., Васильев В.В. Эффективность гемодиализа и качество жизни больных // Нефрология.—Т.1, № 3.— С. 77—81.
2. Aoki K., Muraoka K. Analysis of continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) stressors in CAPD patients // Kango Kenkyu — Jap. J. Nurs. Res.—1993.—Vol. 26, № 6.— P. 553—562.
3. Fox E., McDowal J., Neale T.J. Cognitive function and quality of life in end-stage renal failure // Renal Failure.—1993.—Vol. 15, № 2.—P. 211—214.
4. de Groot J., de Groot W., Kamphuis M. et al. Kwaliteit van leven van dialysepatienten in Utrecht en Willemstad weinig verschillend // Ned. T. Geneesk.—1994.—Vol. 138, № 17.— P. 862—866.
5. De Vecchi A.F., Scalamogna A., Colombini M. et al. Well being in patients on CAPD and hemodialysis // Int. J. Artif. Organs.—1994.—Vol. 17, № 9.—P. 473—477.
6. Dunn S.A., Lewis S.L., Bonner P.N., Meize-Grochowski R. Quality of life for spouses of CAPD patients // Anna J.—1994.—Vol. 21, № 5.—P. 237—246, 257; discussion 247.
7. Gokal R. Quality of life in patients undergoing renal replacement therapy // Kidney Int.—1993.—Suppl. 40.—S. 23—27.
8. Griffin K.W., Wadhwa N.K., Friend R. et al. Comparison of quality of life in hemodialysis and peritoneal dialysis patients // Advances in Peritoneal Dialysis.—1994.—Vol. 10.—P. 104—108.
9. Nissenson A.R. Measuring, managing, and improving quality in the end-stage renal disease treatment setting: peritoneal dialysis // Amer. J. Kidney Dis.—1994.—Vol. 24, № 2.— P. 368—375.
10. Wang T., Liu B., Ye R.G. Comparison of quality of life in continuous ambulatory peritoneal dialysis and hemodialysis patients // Chung-Hua Nei Ko Tsa Chih Chinese J. Intern. Med.—1993.—Vol. 32, № 11.—P. 754—756.
11. Ware J.E., Snow K.K., Kosinski M., Gandek B. SF-36 Health Survey Manual and Interpretation Guide.—Boston, 1993.—P. 1—22.

Поступила в редакцию 10.11.98 г.

© И.А.Ракитянская, Али Яхья Абдулла Аль-Шауш, 1999
УДК 612.112.94.015.348:615.357

И.А.Ракитянская, Али Яхья Абдулла Аль-Шауш

РОЛЬ РЕКОМБИНАНТНОГО ЧЕЛОВЕЧЕСКОГО ЭРИТРОПОЭТИНА В СТИМУЛЯЦИИ СИНТЕЗА ДНК ЛИМФОЦИТОВ В КУЛЬТУРЕ IN VITRO

I.A.Rakityanskaya, Ali Yakhya Abdulla Al-Shawish

THE ROLE OF RECOMBINANT HUMAN ERYTHROPOIETIN IN STIMULATION OF LYMPHOCYTE DNA SYNTHESIS IN CULTURE IN VITRO

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

РЕФЕРАТ

Проведено изучение пролиферативной активности лимфоцитов in vitro в реакции бласттрансформации (РБТ) в присутствии разных доз рекомбинантного человеческого эритропоэтина (РЧЭПО). Показан выраженный депрессивный эффект препарата РЧЭПО на способность лимфоцитов к утилизации ³H-тимидина в синтез ДНК. Выявлен также депрессивный эффект РЧЭПО на пролиферацию разных субпопуляций моноклеаров в культуре in vitro, в том числе и на ранние предшественники лимфопоэза — TdT+-клетки.

Ключевые слова: лимфоцит, рекомбинантный человеческий эритропоэтин, реакция бласттрансформации, иммунодепрессия.

ABSTRACT

Proliferative activity of lymphocytes in vitro in blasttransformation reaction was studied in the presence of different doses of recombinant human erythropoietin (RHEP). A pronounced inhibitory effect of RHEP upon the ability of lymphocytes to utilize ³H-thymidine in DNA synthesis was shown, as well as an inhibitory effect of RHEP on proliferation of different subpopulations of mononuclears in in vitro culture including the early precursors of lymphopoiesis — TdT+-cells.

Key words: lymphocyte, recombinant human erythropoietin, reaction of blasttransformation, immunodepression.

ВВЕДЕНИЕ

Эритропоэз — это сложный процесс образования клеток крови, протекающий преимущественно в костном мозге. Центральное место занимает в этом процессе эритропоэтин (ЭПО). Понимание и изучение прикладных и экспериментальных аспектов регуляции ЭПО невозможно без определения его влияния на клетки крови [5—7].

В последние годы стали широко использовать методы биотестирования ЭПО in vitro. Эти методы были разработаны совсем недавно, но, тем не менее, получили широкое распространение и признание.

Имеющиеся в настоящее время методы тестирования биоактивности ЭПО in vitro можно систематизировать следующим образом: I. Биологические методы: 1) метод суспензионных культур; 2) метод эритроидного колониеобразования в культуре; 3) прочие методы. II. Иммунологические методы: 1) метод иммунодиффузии; 2) радиоиммунный метод; 3) тест ингибирования гемагглютинации.

Иммунологические методы в настоящее время очень широко используются для изучения биологической активности ЭПО in vitro. Метод иммунодиффузии, основанный на реакции преципитации между антигеном и антителом, имеет высокую чувствительность (1 МЕД/мл), но низкую специфичность, поэтому не нашел широкого применения.

Радиоиммунный метод впервые был предложен J.Tisher и соавт. в 1971 г. Для проведения такого исследования к тестируемой сыворотке добавляли определенное количество меченого ¹³¹I или ¹²⁵I ЭПО, что вызывало конкуренцию за участки связывания антител. Несвязанный антиген отделялся, и также определялась радиоактивность преципитата с предварительным построением калибровочной кривой [1]. Чувствительность этого способа очень высока (0,01 МЕД/мл) и он достаточно специфичен.

Однако методы, которые позволили бы изучить влияние ЭПО в культуре in vitro на клетки лимфопоэза — моноклеары, в литературе не описаны.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью изучения механизма действия РЧЭПО *in vitro* нами были проведены эксперименты с фракцией мононуклеаров периферической крови, очищенных от «прилипающей» компоненты, взятой у 10 здоровых доноров. Используя реакцию бласттрансформации лимфоцитов крови (по методу C.Schutt и соавт., 1978), в качестве модели пролиферативного процесса в лимфоидной ткани мы попытались изучить влияние ЭПО на интенсивность синтеза ДНК в стимулированной ФГА и в нестимулированной ФГА культуре лимфоцитов. Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТ) относится к числу неспецифических реакций лимфоидной ткани в ответ на различные стимуляторы, и первая фаза реакции всегда характеризуется превращением лимфоцита в незрелую, митотически активную клетку. При культивировании с митогеном фитогемагглютинином (ФГА) стимуляции всегда предшествует выраженный распад клеток, в том числе и лимфоцитов [4], следовательно, возможно протекание процесса реутилизации продуктов распада жизнеспособными клеточными элементами. Уро-

вень стимуляции утилизации ^3H -тимидина под влиянием ФГА варьирует в широких пределах и зависит от индивидуальности доноров и может отражать либо различие в содержании в крови небольшой чувствительной к ФГА фракции лимфоцитов, либо разные концентрации выделяемых ими медиаторов [4].

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате проведенного исследования (табл. 1) в присутствии только рекомбинантного человеческого ЭПО (РЧЭПО) пролиферативный ответ лимфоцитов в культуре *in vitro* через 72 ч резко угнетается (см. табл. 1, 2). При добавлении в культуру ФГА и РЧЭПО также резко падает интенсивность синтеза ДНК в лимфоцитах. Таким образом, ЭПО не только не способствует процессу пролиферации, но, наоборот, существенно подавляет его в присутствии митогена ФГА (см. табл. 2). Этот механизм действия препарата не зависит от вносимой в культуру дозы (10 мкл — 2 ЕД, 20 мкл — 4 ЕД, 40 мкл — 8 ЕД) на стандартное содержание мононуклеаров 2×10^5 в объеме культуральной среды, равном 200 мкл, содержащей среду RPMI-1640, эмбриональную телячью сыворотку («Sigma», США).

Одновременно было проведено изучение содержания отдельных субпопуляций лимфоцитов крови в культуре *in vitro* через 48 и 168 ч в присутствии разных доз РЧЭПО.

Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов в культуре проводилось с помощью набора моноклональных антител («Дакко», «Sigma»). Выявлено, что содержание зрелых иммунокомпетентных клеток с маркером CD2 через 48 ч в присутствии РЧЭПО не изменяется при сравнении с контрольной пробой культуры мононуклеаров без РЧЭПО (табл. 3). Через 7 сут содержание лимфоцитов CD2 уменьшается, при этом наблюдается за-

висимость от концентрации РЧЭПО — чем выше концентрация препарата, тем больше снижается уровень содержания в культуре CD2-клеток (см. табл. 3). Содержание лимфоцитов хелперов CD4 в культуре в присутствии РЧЭПО через

Таблица 1

Влияние РЧЭПО на утилизацию ^3H -тимидина лимфоцитами периферической крови здоровых доноров

Доноры лимфоцитов	Контроль без РЧЭПО и ФГА	Радиоактивность ДНК (имп./мин на фильтр)			
		В присутствии РЧЭПО			В присутствии ФГА без РЧЭПО
		10 мкл	20 мкл	40 мкл	
1	112	119	121	114	4673
2	119	106	115	120	5146
3	113	129	127	125	1233
4	168	104	127	124	1159
5	260	162	115	141	5386
6	272	172	145	190	7795
7	324	103	152	181	10 696
8	334	107	131	190	11 186
9	147	178	120	125	2265
10	176	169	110	113	2108

Таблица 2

Влияние РЧЭПО на утилизацию ^3H -тимидина лимфоцитами периферической крови здоровых доноров в присутствии и отсутствии фитогемагглютина (ФГА)

Доноры лимфоцитов	Радиоактивность ДНК (имп./мин на фильтр)					
	Контроль без РЧЭПО и ФГА	В присутствии ФГА (15 мкл)	В присутствии РЧЭПО (10 мкл) и ФГА (15 мкл)	Влияние ЭПО на ФГА-стимуляцию	В присутствии ЭПО (20 мкл) и ФГА (15 мкл)	Влияние РЧЭПО на ФГА-стимуляцию
1	112	4673	195	23,96	120	38,94
2	119	5146	166	31,0	103	49,96
3	113	1233	193	6,39	274	4,50
4	168	1159	200	5,79	172	6,74
5	260	5386	240	22,44	141	38,20
6	272	7795	260	29,98	118	66,00
7	324	10 696	213	50,21	224	47,75
8	334	11 186	337	33,20	220	50,85
9	147	2265	103	21,90	119	19,03
10	176	2108	435	4,85	97	21,73

Таблица 3

**Изменение содержания моноклеаров ($\bar{X} \pm m$) в культуре *in vitro*
через 48 ч (2 сут) и через 168 ч (7 сут) в присутствии различных концентраций РЧЭПО**

Время исследования	CD2-лимфоциты	CD4-хелперы	CD8-супрессоры	В-лимфоциты	ТdT-клетки, %
Исходно	44,5±1,80	38,3±1,10	30,4±1,14	18,0±1,10	3,66±0,40
Через 48 ч (2 сут):					
2 ЕД (10 мкл) РЧЭПО	40,0±1,82	30,6±1,62	13,5±0,18	16,2±1,21	—
4 ЕД (20 мкл) РЧЭПО	35,5±1,63	25,2±1,12	12,5±1,10	18,0±1,10	—
8 ЕД (40 мкл) РЧЭПО	35,2±1,72	24,8±0,98	11,5±1,02	15,5±0,90	—
Контроль без РЧЭПО	36,0±1,25	28,9±0,84	11,4±0,92	16,3±1,20	—
Через 168 ч (7 сут):					
2 ЕД (10 мкл) РЧЭПО	12,4±0,78*	6,84±0,62*	7,6±0,66**	6,3±0,64	0,34±0,02**
4 ЕД (20 мкл) РЧЭПО	10,3±0,80**	5,32±0,54**	6,3±0,54**	7,2±0,58	0,91±0,04**
8 ЕД (40 мкл) РЧЭПО	6,3±0,72**	4,20±0,60**	8,9±0,58**	6,4±0,59	0,33±0,012**
Контроль без РЧЭПО	18,6±0,90	10,26±0,82	13,9±0,98	6,2±0,5	2,30±0,24

* $p < 0,01$.** $p < 0,001$ в сравнении с группой контроля без РЧЭПО через 7 сут.

48 ч также не уменьшается при сравнении с контрольной пробой препарата, а через 7 сут культивирования выявляется достоверное снижение хелперов CD4 в зависимости от нарастания концентрации РЧЭПО в культуре по сравнению с контрольной пробой без препарата (см. табл. 3). Абсолютно аналогичная картина отсутствия изменений наблюдается и с супрессорами CD8 через 48 ч под влиянием РЧЭПО и резкое уменьшение их содержания через 7 сут по сравнению с контрольной пробой (см. табл. 3). Не выявлены изменения содержания В-лимфоцитов на разных сроках культивирования, независимо от концентрации РЧЭПО в культуральной среде (см. табл. 3). Динамика изменений содержания в культуре моноклеаров через 7 сут ранних недифференцированных ТdT+—клеток представлена в табл. 3, из которой видно, что РЧЭПО также оказывает депрессивное действие и на уровень в культуре ТdT+—лимфоидных предшественников (несущих маркерный фермент — терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, при изучении нами влияния РЧЭПО на пролиферацию лимфоцитов *in vitro* было показано, что препарат не способствует интенсивности пролиферации, а наоборот, сильно подавляет ее, независимо от вносимой дозы препарата.

При длительном культивировании моноклеаров *in vitro* в присутствии РЧЭПО выявлен иммунодепрессивный эффект препарата на лимфоциты с маркерами CD2, CD4, CD8, ТdT+—лимфоциты и В-лимфоциты. По-видимому, эффект РЧЭПО при приеме больными сводится к более быстрому созреванию лимфоидных клеток и переходу их в зрелые формы с последующим разрушением и гибелью, что мы и наблюдали

в культуре *in vitro* через 7 сут, когда ранние ТdT+—клетки под влиянием РЧЭПО, пройдя путь дифференцировки в зрелые формы, гибнут.

При проведении исследований *in vitro* нами было показано, что депрессивный эффект на лимфоциты достигался при внесении в культуру разных доз, концентрация которых даже превышала фармакологические.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, можно предположить, что при длительном приеме РЧЭПО у больных развивается глубокий иммуносупрессивный эффект. Следовательно, получающие РЧЭПО оказываются наиболее подготовленными к трансплантации почки. В литературе [2, 3] есть данные, свидетельствующие о снижении сенсibilизации больных, ожидающих трансплантацию в результате РЧЭПО.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Назаров С.Б. Методы биотестирования эритропоэтина *in vitro* // Успехи соврем. биол.— 1986.—Т. 102, N2 (5).—С. 246—255.
2. Feldman L., Frazier J.G., Sytkowski A.J. B-lymphocyte — derived burst-promoting activity is a pleiotropic erythroid colony-stimulating factor, E-CSF // Exp. Hematol.— 1992.—Vol. 20, N2.—P. 1223—1228.
3. Imiela J., Glapinski T., Matecki R. et al. Immunomodulatory effects of rhEPO treatment // Abstr. XXIXth Congress of the EDTA, France. 1992.—P. 192.
4. Ling N.R. (Линг Н.Р.) Стимуляция лимфоцитов.—М.: Наука, 1971.—288 с.
5. Maxwell A.P., Lappin T.R., Johnston C.F. et al. Erythropoietin production in kidney tubular cells // Brit. J. Haematol.— 1990.—Vol. 74, N2.—P. 535—539.
6. Mayani H., Dragowska W., Lansdorp P. Cytokine-induced selective expansion and maturation of erythroid versus myeloid progenitors from purified cord blood precursor cells // Blood.— 1993.— Vol. 81, N2.—P. 3252—3258.
7. Metcalf D. Haemopoietic growth factors // Med. J. Aust.— 1988.— Vol. 148.—P. 16—519.

Поступила в редакцию 17.01.99 г.

Коллектив авторов. 1999
УДК 616.61-02:615.919:598.126

В.Л.Алтунян, О.Е.Амелехина, В.В.Афанасьев, Р.В.Бабаханян, О.Д.Ягмуров

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ УКУСАХ ЯДОВИТЫМИ ЗМЕЯМИ

V.L.Altunyan, O.E.Amelekhina, V.V.Afanasiev, R.V.Babakhanyan, O.D.Jagmourov

CLINICAL AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE KIDNEYS CAUSED BY SNAKE BITES

Кафедры судебной медицины и правоведения, патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведен анализ 85 карт стационарных больных, находившихся на лечении по поводу отравлений, возникших при укусах ядовитыми змеями. Показано, что эти отравления сопровождаются токсической нефропатией с развитием острой почечной недостаточности. При моделировании отравлений ядами гюрзы и кобры в токсической и среднелетальной дозах выраженность нефротоксического действия зависела от вида змеи, дозы яда и продолжительности его действия.

Ключевые слова: ядовитые змеи, токсическая нефропатия, острая почечная недостаточность.

ABSTRACT

Case histories of 85 hospital patients with poisoning resulting from snake bites were studied. The poisonings were accompanied by toxic nephropathy with the development of acute renal failure. Modelling of intoxication provoked by poisons of *Vipera lebetina turanica* and *Naja oxiana* using toxic and average lethal doses revealed that the degree of nephrotoxic effects was dependent on the species of the snake, poison dose and duration of its action.

Key words: venomous snakes, toxic nephropathy, acute renal failure.

ВВЕДЕНИЕ

Изучение влияния ядов змей различных видов на организм человека является одной из актуальных проблем клинической и судебно-медицинской токсикологии.

От змеиных укусов ежегодно в мире страдают около 100 000 человек, из них 50 000 погибают [4].

Змеиный яд представляет сложный комплекс биологически активных веществ, обладающих разнообразными токсическими свойствами. Установлено, что при отравлениях этими зоотоксинами отмечаются выраженные нарушения гомеостаза, характеризующиеся сдвигами в состоянии центральной нервной системы, водно-электролитного баланса, свертывающей системы крови, функции печени и почек [1—3, 6].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническая часть работы основана на анализе 85 карт стационарных больных, находившихся на специализированном лечении по поводу отравлений, возникших вследствие укусов ядовитыми змеями. Среди пострадавших были 30 (35,3%) женщин и 55 (64,7%) мужчин в возрасте от 5 до 60 лет. В зависимости от вида уку-

сившей змеи пострадавшие были распределены на 3 группы. Наибольшую группу 65 больных (76,5%) составили пациенты с укусами среднеазиатской гюрзы, у 18 больных (21,2%) имел место укус среднеазиатской кобры и в 2 случаях (2,3%) — укус песчаной эфы.

Для создания экспериментальной модели отравлений зоотоксинами изучаемых видов ядовитых змей 50 беспородным белым крысам обоего пола внутримышечно вводили растворы ядов среднеазиатской гюрзы и среднеазиатской кобры в токсической и смертельной дозах (LD_{84} и LD_{100}). Контрольную группу составили 6 животных, которым вводили аналогичный объем изотонического раствора хлористого натрия. Декапитацию животных проводили через 30 мин, 3 и 24 ч после введения токсической дозы, 10 мин и 3 ч — после смертельной. Кусочки почек фиксировали в 10% растворе формалина и заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, микрофуксином по ван Гизону [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Проведенный анализ карт стационарных больных показал, что клиническая картина отра-

вления при укусах изучаемыми видами ядовитых змей являлась специфичной для каждого вида по общим и местным проявлениям интоксикации.

По степени тяжести интоксикации пострадавшие были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 41 больной (48,2%), у которых отмечалась легкая степень отравления, а патологические изменения ограничивались только местными проявлениями. Вторую группу составили пострадавшие (25 больных — 29,4%) с интоксикацией средней степени тяжести. У этой категории больных, помимо местных явлений поражения, наблюдались и общие симптомы отравления. В третью группу вошли 19 пострадавших (22,4%) с тяжелой степенью поражения, у которых, наряду с местными проявлениями интоксикации, были ярко выражены и общие симптомы отравления, характеризующиеся глубокими нарушениями функциональных систем организма.

Местные симптомы интоксикации проявлялись в виде болей в местах укусов, гиперемии, локального отека, обширных подкожных кровоизлияний.

Общими симптомами интоксикации были слабость, тошнота, тахикардия, головокружение, жажда, иногда одышка и рвота.

Нарушения функции почек различной степени тяжести были выявлены у 36 больных (42,4%). При этом у 30 больных (83,3%) эти изменения проявлялись в виде острой токсической нефропатии легкой степени, у 6 (16,7%) — ее тяжелой формой с острой почечной недостаточностью.

Острая токсическая нефропатия легкой степени в основном характеризовалась незначительными и кратковременными изменениями морфологического состава мочи пострадавших, что выражалось микрогематурией и умеренной лейкоцитурией.

Одним из тяжелых клинических синдромов интоксикации явилось развитие острой почечной недостаточности (ОПН) у пострадавших (16,7%). Проведенный анализ показал, что клиническое течение ОПН при укусах ядовитых змей не отличалось от ОПН другого генеза.

В наших наблюдениях одним из постоянных и доминирующих признаков ОПН являлась анурия с сопутствующей анемией. Последняя прослеживалась не во всех периодах ОПН. На фоне проведенного лечения количество эритроцитов, показатели гемоглобина и гематокрита возрастали и приближались к нормальным значениям на 28—30-е сутки.

Изучение концентрации мочевины и креатинина в крови показало, что их уровень значительно снижался только в полиурической стадии ОПН.

Следует отметить, что у больных с ОПН наблюдались изменения в составе мочи (низкий

удельный вес, содержание эритроцитов, лейкоцитов, бактерий).

Тяжесть клинического течения ОПН усугублялась острой токсической гепатопатией, пневмонией, нарушениями свертывающей системы крови с развитием ДВС-синдрома.

Вторым этапом исследования явилось морфологическое изучение почек экспериментальных животных при введении токсической и смертельной доз ядов среднеазиатской гюрзы и кобры. В случаях введения токсической дозы яда среднеазиатской гюрзы первые морфологические изменения отмечались через 30 мин после начала эксперимента, при этом изменения проявлялись в канальцевой системе и гломерулярном аппарате. В эпителии канальцев наблюдалась белковая дистрофия, местами доходящая до баллонной. В единичных случаях определялся некроз эпителия извитых канальцев с десквамацией их в просвет. Клубочки к этому сроку резко набухали, а просвет их был расширен. Отмечалось некоторое увеличение клеточности гломерулярного фильтра. При введении токсической дозы яда среднеазиатской кобры в эти сроки изменения почек носили такой же характер, как и при интоксикации ядом гюрзы, однако, имели более выраженный характер. Так, при отравлении ядом кобры в клубочках наблюдался некроз отдельных капиллярных петель, выраженный отек стромы, особенно вокруг извитых канальцев. Увеличение срока с момента введения яда приводило к нарастанию морфологических признаков деструкции почечной ткани. Через 30 мин в гломерулярном аппарате выявлялись спадение петель капилляров и расширение мочевого пространства клубочков, что приводило к характерной картине «сморщивания» клубочков. Чаше это наблюдалось при отравлении ядом среднеазиатской гюрзы. При отравлении ядами гюрзы и кобры наблюдалась зернистая дистрофия клеток эпителия, что было наиболее выражено в проксимальных канальцах. В некоторых случаях обнаруживался коагуляционный некроз извитых канальцев, лимфогистiocитарная инфильтрация стромы и периваскулярное кровоизлияние интерстиция почек.

Гистологическое изучение ткани почек через 3 ч после отравления выявило резко выраженную дистрофию эпителия всех отделов канальцев (рис. 1, 2). Просветы канальцев были смазаны из-за обтурации их некротизированными массами и слущенными клетками эпителия. Постоянным признаком интоксикации являлось наличие очаговых некрозов, кариолиза и деструкции базальных мембран. Клубочки резко увеличены, набухшие, капилляры их пустые, а при отравлении ядом гюрзы резко сморщены. Несмотря на резкое расширение мочевого пространства, ультрафильтрата в эти

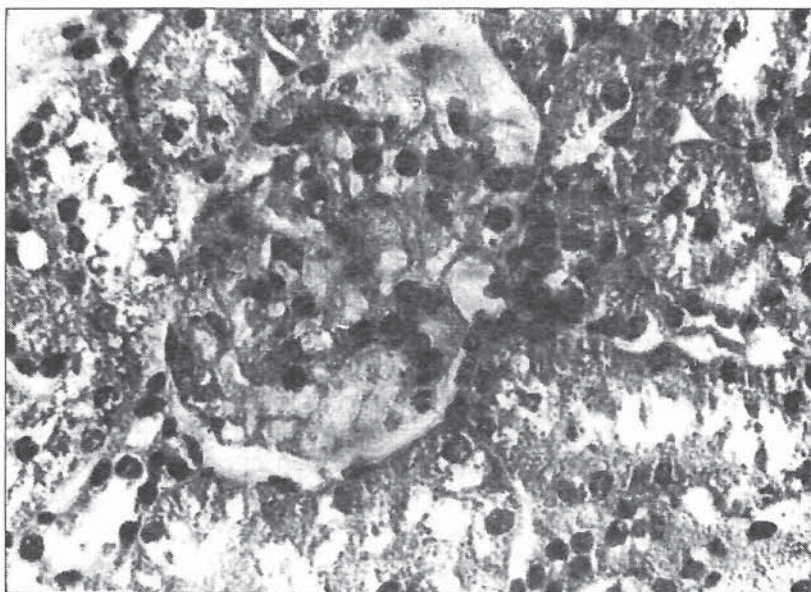


Рис. 1. Структурные изменения почки через 3 ч после введения токсической дозы яда среднеазиатской гюрзы.

Определяется увеличение мочевого пространства клубочка, а также зернистая и вакуолярная дистрофия эпителия извитых канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 300.

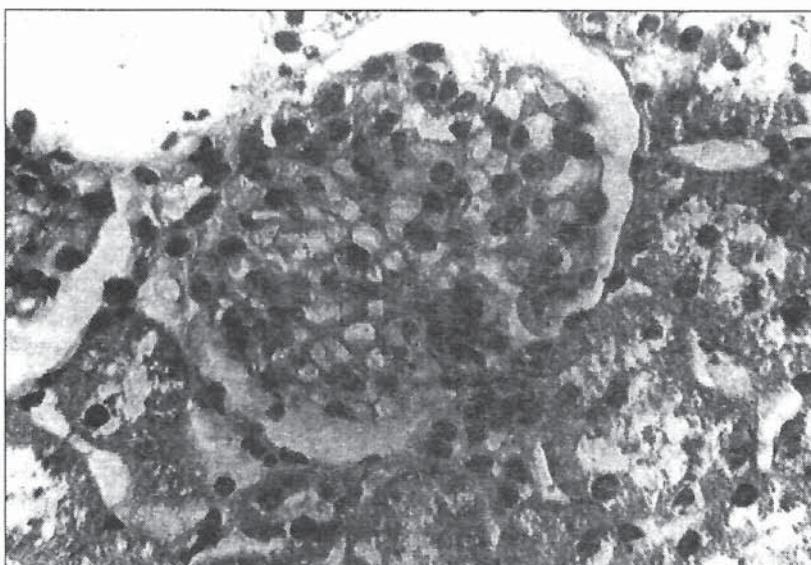


Рис. 2. Структурные изменения почки через 3 ч после введения токсической дозы яда среднеазиатской кобры.

Гипертрофия и гиперплазия клеток ЮГА, расширение полости капсулы и гипертрофия клеток эндотелия капилляров. Баллонная дистрофия и некроз эпителия канальцев с десквамацией в просвет. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

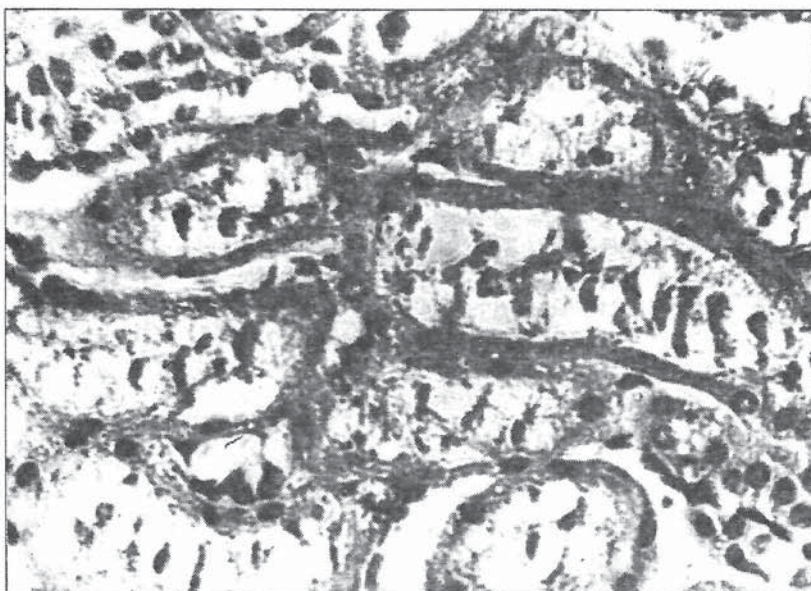


Рис. 3. Почки экспериментальных животных через сутки после введения токсической дозы яда среднеазиатской гюрзы.

Некроз, тубулорексис и слущивание эпителия проксимальных канальцев. Лизис и сморщивание ядер. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400.

сроки не обнаруживалось. При этом выявлялась выраженная клеточность клубочков. В сосудах среднего и крупного калибра стромы почек в эти сроки отмечались утолщение интимы, отек и плазматическое пропитывание средней оболочки. Усиливалось диапедезное кровоизлияние и отек стромы.

Через сутки после введения токсической дозы яда гюрзы и кобры некробиотические изменения становились характерным признаком отравления (рис. 3). Некроз, десквамация эпителия канальцев сопровождалась тяжелыми деструктивными изменениями базальных мембран. Практически во всех случаях выявлялся тубуло-рексис. Эти изменения более выражены при отравлении ядом среднеазиатской кобры. В стро-ме через сутки выявлялись очаги кровоизлияний, отек и лимфогистиоцитарная инфильтрация. При отравлении ядом среднеазиатской гюрзы в клубочках определялся ультрафильтрат в мочевом пространстве. Базальная мембрана капилляров клубочков была утолщена, а местами (при отравлении ядом кобры) выявлялась их двухконтурность.

При введении летальных доз изучаемых ядов тяжелые дистрофические и альтеративно-некротические изменения наблюдались уже в первые минуты. Они особенно были заметны при отравлении ядом среднеазиатской гюрзы. Имело место быстрое развитие фатального некроза эпителия проксимальных, а затем и дистальных канальцев, в их просвете обнаруживались сформированные гиалиновые цилиндры. Последнее чаще было характерным для отравления ядом кобры. В клубочках в обоих случаях выявлялась пролиферация и набухание эндотелия, в стро-ме — резко выраженный отек, диапедезные кровоизлияния, разрывы стенок сосудов, полнокровие капилляров интермедиарной зоны.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования свидетельствуют, что одним из наиболее частых клинических проявлений интоксикации при укусах изучаемыми видами ядовитых змей является нарушение функции почек. В большинстве случаев (83,3%) эти изменения проявлялись в виде острой токсической нефропатии легкой степени, которая в 16,7% случаев переходила в острую почечную недостаточность. Известно, что в патогенезе токсического поражения почек пострадавших, вследствие укусов ядовитыми змеями, безусловное значение имеет прямое нефротоксическое действие ядов на структуру почек. Так, при моделировании отравлений ядами среднеазиатской гюрзы и кобры было выявлено, что уже в первые минуты после введения ядов у подопытных животных наблюдались выраженные дистрофические изменения всех отделов

нефрона, вплоть до некроза отдельных клеток. Под воздействием обоих ядов происходила деструкция стенки кровеносных сосудов всех калибров. Это способствовало выходу в ткани еще большего количества яда и определяло динамику функциональных сдвигов. Наши исследования показали, что яд среднеазиатской гюрзы обладает более выраженным нефротоксическим свойством на паренхиму почек, вызывая глубокие деструктивные изменения в ее структурах. Наблюдаемые изменения уже через сутки после отравления сопровождалось развитием значительных изменений базальных мембран капилляров клубочков, которые трактовались нами как мембранозный гломерулонефрит (при отравлении ядом гюрзы) и гломерулонефрит с минимальными изменениями (при отравлении ядом кобры).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, яды изучаемых видов змей являются мощными стрессовыми факторами, обладающими нефротоксическим свойством. Одним из главных звеньев патогенеза интоксикации является генерализованное системное поражение сосудов и клеток-мишеней почек с последующей возможной аутоагрессией гломерулярного аппарата. Степень выраженности нефротоксического действия ядов зависит от вида змеи, дозы химического агента и продолжительности его действия.

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дифференцированного патогенетического подхода к лечению больных с учетом проявлений интоксикации, зависящих от вида укусившей змеи.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алтунян В.Л. Клинико-экспериментальные аспекты патогенеза интоксикации при укусах ядовитых змей // Автореф. дис. ... канд. мед. наук.—Ашгабат, 1998.— 94 с.
2. Бердыева А.Т., Алтунян В.Л., Нарлыев К.М. Острая печеночная недостаточность при укусах ядовитых змей // Медико-биологические и социальные аспекты формирования проблем здоровья в Туркменистане.—Ашгабат, 1995.— С. 119—125.
3. Гелашвили Д.Б. Нейтральные механизмы стрессорного действия зоотоксинов и физиологические основы коррекции их повреждающих эффектов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.—Тбилиси, 1985.—28 с.
4. Лужников Е.Л. Клиническая токсикология: Учебник. — М.: Медицина, 1994.—С. 235—239.
5. Меркулов Г.А. Курс патогистологической техники.— М., 1969.—423 с.
6. Фаязова С. Морфологические и некоторые гистохимические изменения в печени под влиянием ядов среднеазиатской кобры и противоядной сыворотки «Антикобра» // Морфология внутренних органов при краевой патологии. — 1988.—С. 78—80.

Поступила в редакцию 15.10.98 г.

© А.Г.Кучер, Н.Г.Хадикова. 1999
УДК 615.874.2:616.61-008.64-036.12-085.38:616.12-008.331.1

А.Г.Кучер, Н.Г.Хадикова

ДАЛЬНЕЙШИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ГЕМОДИАЛИЗА С ЧАСТОТОЙ ОДИН РАЗ В НЕДЕЛЮ В СОЧЕТАНИИ С МАЛОБЕЛКОВОЙ ДИЕТОЙ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: РОЛЬ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ В ДАННОМ ВИДЕ ЛЕЧЕНИЯ

A. G. Kucher, N. G. Khadikova

FURTHER EXPERIENCE WITH USING ONCE-WEEKLY HEMODIALYSIS IN COMBINATION WITH LOW-PROTEIN DIET IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE: THE ROLE OF ARTERIAL HYPERTENSION IN THIS KIND OF TREATMENT

Научно-исследовательский институт нефрологии, курс нефрологии и диализа Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, больница № 37 Санкт-Петербурга, Россия

Ключевые слова: гемодиализ один раз в неделю, малобелковая диета, хроническая почечная недостаточность, соевый изолят, артериальная гипертензия.

Key words: once-weekly hemodialysis, low-protein diet, chronic renal failure, arterial hypertension.

Использование гемодиализа (ГД) один раз в неделю в сочетании с малобелковой диетой (МБД) позволяет отдалить начало «классического» ГД 3 раза в неделю у пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) на 1 год и более.

Основными условиями для проведения такого вида лечения являются психическая уравновешенность больного, сохраненный диурез (около 1,5 л), отсутствие диспептических расстройств (тошнота, рвота, анорексия), выраженная суточная протеинурия, приверженность МБД и медикаментозно корригируемая артериальная гипертензия (АГ). Последний признак, по данным F. Locatelli и соавт. [2], является наиболее прогностически значимым.

В качестве примера мы хотим поделиться собственным опытом использования ГД один раз в неделю в сочетании с МБД у двух больных при невыполнении условия по коррекции АГ.

Пациенты были взяты на ГД один раз в неделю с высокими цифрами артериального давления (АД) в связи с отсутствием мест для проведения «классического» диализа. Приводим краткие описания случаев.

Больной Д., 46 лет, мастер на производстве, болен с 1993 г., когда в возрасте 41 года впервые была зарегистрирована умеренная протеинурия (1,5 г/сут). В 1995г. в Городской больнице № 26 выполнена нефробиопсия, подтвердившая мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит. С этого же времени повышение АД до 200/120 мм рт. ст.,

медикаментозно плохо поддающееся коррекции. С 1996 г. регистрируется ХПН: концентрация креатинина крови (Pcr) — 0,20 ммоль/л и клиренс креатинина (Ccr) — 42 мл/мин. За все время болезни патогенетической терапии (цитостатики, глюкокортикоиды) не проводилось. В начале 1998 г. при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) до 12,7 мл/мин, из-за «дефицита» мест в отделении хронического ГД было решено начать лечения диализом в режиме один раз в неделю в сочетании с МБД (0,6 г/кг белка на 1 кг массы тела в сутки). Треть дозы белка была заменена на соевый изолят SUPRO 760 в виде порошка, добавляемого в различные продукты питания. В день, предшествующий ГД, пациент получал белка 1,2 г на 1 кг массы тела в сутки, из них 0,9 г/кг — с обычной пищей, а 0,3 г/кг — в виде соевого изолята SUPRO 760. Более подробно методика ГД один раз в неделю описана нами ранее [1]. Такой режим гемодиализа проводился в течение 4 мес. Однако в связи с отсутствием коррекции АД, плохой адаптацией к ГД (головные боли до и после процедуры) и продолжающимся снижением СКФ, было решено увеличить частоту проведения ГД до 3 раз в неделю, после чего АД стабилизировать на цифрах 140/90 без дополнительного назначения медикаментов. Динамика основных клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 1.

Больной К., 41 года, слесарь по ремонту автотранспорта. В течение двух последних лет регистрировались повышенные цифры АД (180/100 мм рт. ст.), не обследовался, не лечился. В 1997 г. госпитализирован в Больницу № 26 Санкт-Петербурга в связи с развившимся гипертоническим кризом (АД 220/120 мм рт. ст.). Диагностирован хронический гломерулонефрит, ХПН IIIA ст. (Pcr — 0,6 ммоль/л, Ccr — 24 мл/мин). Через 3 мес направлен в Городскую больницу № 37 для начала хронического ГД (Pcr — 0,7 ммоль/л, Ccr — 11,8 мл/мин). Однако, ввиду отсутствия мест, было решено проводить ГД один раз в неделю в сочетании с МБД. Больной выполнял все рекомендации врача-

Таблица 1

Динамика основных клинико-лабораторных показателей у больного Д., получающего ГД один раз в неделю в сочетании с МБД в течение 4 мес

Показатели	Февраль 1998 г.	Май 1998 г.
Рост, см	182	182
Масса тела, кг	70	70
Индекс Кетле, кг/м ²	21,2	21,2
АД, мм рт. ст.	200/100	210/110
Гемоглобин, г/л	108	106
Диурез, мл/сут	2000	1800
Суточная потеря белка, г/сут	3,3	3,0
Клиренс креатинина, мл/мин	12,7	8,9
Концентрации в сыворотке крови:		
общего белка, г/л	67	66
альбумина, г/л	35	33
холестерина, ммоль/л	5,1	4,8
креатинина, ммоль/л	0,47	0,61
мочевины, ммоль/л	12,3	32,2/12,1
калия, ммоль/л	5,3	5,8/4,9
фосфора, ммоль/л	1,3	1,48/1,1

Таблица 2

Динамика основных клинико-лабораторных показателей у больного К., получающего ГД один раз в неделю в сочетании с МБД в течение 4 мес

Показатели	Март 1997 г.	Июнь 1997 г.
Рост, см	176	176
Масса, кг	91	90
Индекс Кетле, кг/м ²	29,4	29,0
АД, мм рт.ст.	220/120	220/130
Гемоглобин, г/л	105	103
Диурез, мл/сут	1800	1650
Суточная потеря белка, г/сут	2,0	1,4
Клиренс креатинина, мл/мин	11,8	8,8
Концентрации в сыворотке крови:		
общего белка, г/л	74	72
альбумина, г/л	38	37
холестерина, ммоль/л	5,5	5,2
креатинина, ммоль/л	0,64	0,74
мочевины, ммоль/л	14,8	35,9/15,7
калия, ммоль/л	6,3	6,4/5,4
фосфора, ммоль/л	1,3	1,47/1,31

диетолога, описанные в первом примере. ГД в режиме один раз в неделю проводился 6 мес. В связи с сохраняющейся высокой АД (200/110 мм рт. ст.), снижением СКФ и усилением уремической полинейропатии нижних конечностей

больной был переведен на «классический» трехразовый диализ. Динамика основных клинико-лабораторных показателей представлена в табл. 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные два случая не позволяют говорить об успешной терапии ГД один раз в неделю в комбинации с МБД, так как через 4 и 6 мес, соответственно, возникла необходимость в переводе больных на ГД по 4 ч в день 3 раза в неделю. Основной причиной «неадекватного» лечения является устойчивая к медикаментозным воздействиям АД. Несмотря на то, что пациенты подходили к данному виду лечения по другим критериям, таким как сохранность диуреза, отсутствие диспептических расстройств, психическая уравновешенность, выполнение рекомендаций врача-диетолога, отсутствие выраженной суточной протеинурии, высокие цифры АД не позволяли адаптироваться к данному режиму ГД. Перевод больных на «классический» трехразовый диализ без дополнительной медикаментозной антигипертензивной терапии способствовал снижению АД, значительному регрессу симптомов полинейропатии у больного Д., улучшению адаптации к ГД при условии, что характер диализной терапии, ее частота являлись вполне достаточными: процент очищения от мочевины за сеанс ГД составлял больше 60, содержание мочевины в остальные дни недели колебались от 12 до 16 ммоль/л за счет соблюдения МБД, не наблюдалось электролитных нарушений (содержания в сыворотке калия и фосфора). Такой режим ГД позволял пациентам полноценно работать, что стало невозможным после перехода на «классический» ГД.

Таким образом, приведенные наблюдения позволяют считать, что медикаментозная коррекция АД перед началом ГД один раз в неделю в сочетании с МБД должна являться основным условием выбора данного вида лечения, а другие показатели, по всей видимости, — менее значимы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Рябов С.И., Кучер А.Г., Григорьева Н.Д. и др. Опыт использования гемодиализа с частотой один раз в неделю в сочетании с малобелковой диетой у больного с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1998.—Т. 2, № 2.—С. 110—111.
2. Locatelli F., Andrulli S., Pontoriero G. et al. Supplemented low-protein diet and once-weekly hemodialysis // Amer. J. Kidn. Dis.—1994.—Vol. 24, № 2.—P. 192—204.

Поступила в редакцию 19.12.1998 г.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.12-008.46-089.86:616.61-008.64-036.12-085.38

Т.Н.Енькина, Б.Г.Лукичев, А.А.Енькин, К.М.Гринева, О.А.Герасимова

КОРРЕКЦИЯ КРОВотоКА ПО АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ ФИСТУЛЕ КАК МЕТОД ЛЕЧЕНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ГЕМОДИАЛИЗЕ

T.N.Enkina, B.G.Lukichev, A.A.Enkin, K.M.Grinea, O.A.Gerasimova

CORRECTION OF BLOOD FLOW ALONG THE ARTERIOVENOUS FISTULA AS A METHOD OF TREATMENT OF HEART FAILURE IN PATIENTS WITH CHRONIC RENAL FAILURE ON HEMODIALYSIS

Ленинградская областная клиническая больница, кафедра пропедевтики внутренних болезней
Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад.И.П.Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: хронический гемодиализ, фистула, сердечная недостаточность, коррекция.

Key words: chronic haemodialysis, fistulae, heart failure, correction.

Проблема осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при хронической почечной недостаточности имеет особое значение, поскольку нарушение функции сердца не только влияет на течение, но определяет прогноз и исход заболевания. До настоящего времени лидером среди причин летальности у больных на гемодиализе остается сердечная недостаточность, коррекция которой в значительной степени затруднена из-за многофакторной этиологии [4].

Артериовенозная фистула (АВФ) является основным доступом для проведения хронического гемодиализа, в то же время увеличение шунтового кровотока через АВФ может быть причиной прогрессирования нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы: гипертрофического и дилатационного синдрома, застойной сердечной недостаточности [5]. В данном случае сердечная недостаточность характеризуется высоким минутным сердечным выбросом, ригидна к традиционной медикаментозной терапии и требует хирургической коррекции кровотока в АВФ [1]. При определении показаний к хирургической коррекции кровотока D.J.Ahearn, J.F.Naher [2] предлагают провести пробу с временным пережатием АВФ и измерением сердечного выброса, при этом объем шунтового кровотока в АВФ определяют разницей сердечного выброса до и после пережатия.

С появлением новых методик исследования сердечной гемодинамики: доплерэхокардиография (ДЭхоКГ) и кровотока в сосудах — дуплексное сканирование (ДС) стало возможным

не только изучение влияния АВФ на сердечную гемодинамику, но и оценка анатомического и функционального состояния артериального и венозного сегментов АВФ, измерение величины шунтового кровотока. Методом ДС в настоящее время возможно диагностировать различные виды тромбирования артериовенозного соустья и вен, облитерацию артериального сегмента, аневризматическую трансформацию фистулы, гнойно-воспалительные осложнения [3]. Однако отечественных публикаций, показывающих широкому кругу врачей диагностические возможности применения дуплексного сканирования АВФ и ДЭхоКГ у больных, получающих гемодиализ, не имеется.

Нам представлялось целесообразным продемонстрировать клинический случай развития сердечной недостаточности, обусловленной повышенным сбросом в АВФ, у больного, длительное время получающего гемодиализ, и метод коррекции данного осложнения.

Больной 3., 40 лет, рабочий по профессии, считает себя больным с декабря 1993 г., когда впервые появились одышка при физической нагрузке и пастозность голеней, к врачам не обращался. В апреле 1994 г. по поводу нарастающей одышки, периферических отеков был госпитализирован в отделение нефрологии ЛОКБ. При обследовании выявлено: артериальная гипертензия 220/100 мм рт. ст., азотемия (креатинин плазмы — 0.84 ммоль/л), анемия (гемоглобин — 89 г/л), протеинурия — 0.64 г/л, калий — 5.9 ммоль/л, клубочковая фильтрация — 5.1 мл/мин, суточный диурез — до 2 л. На сонографии — почки уменьшены в размерах. ЭКГ — синусовая тахикардия 108 уд/мин, гипертрофия левого желудочка с систолической нагрузкой. По данным ДЭхоКГ, увеличение толщины миокарда левого желудочка (ЛЖ): масса миокарда ЛЖ — 198 г, индекс

массы миокарда ЛЖ — 110 г/м², полости сердца не увеличены, сократительная функция ЛЖ на нижней границе нормы фракция выброса (ФВ) — 59%, фракция сокращения (ФС) — 25%, признаки диастолической дисфункции ЛЖ по гипертрофическому типу.

По результатам исследования, диагностирован хронический гломерулонефрит, ХПН IIIA ст., принято решение о подготовке к диализной терапии. Сформирована АВФ типа Brescia—Cimino, через 3 нед величина шунтового кровотока в АВФ, по данным ДС, достигла 540 мл/мин, что составляло 10% сердечного выброса. Начато лечение гемодиализом, которое проводилось на аппарате «искусственная почка» фирмы Фрезениус с применением бикарбонатного диализирующего раствора на капиллярных диализаторах. Проводился низкоточный диализ с кровотоком 250 мл/мин в режиме 12 ч в неделю. Переносимость больным диализа была хорошая, очищение достаточное (диализный индекс по креатинину 1,2). Через 1 год лечения гемодиализом артериальная гипертензия уменьшилась до 150/90 мм рт. ст., анемия выражена умеренно (гемоглобин — 106 г/л). По данным ДЭхоКГ, увеличился размер полости ЛЖ до 57 мм и конечный диастолический объем (КДОЛЖ) — до 196 мл, при этом систолическая функция ЛЖ не ухудшилась, сохранялась диастолическая дисфункция ЛЖ по гипертрофическому типу, показатель адекватности гипертрофированного миокарда объему полости (КДО/ММЛЖ) был на верхней границе нормы 0,92 мл/г. Кровоток в АВФ — 1400 мл/мин, что составило 20% сердечного выброса. К исходу 2-го года лечения гемодиализом, несмотря на отсутствие прогрессирования анемии (гемоглобин — 104 г/л), достаточное очищение крови (диализный индекс по креатинину — 1,25), скорректированную артериаль-

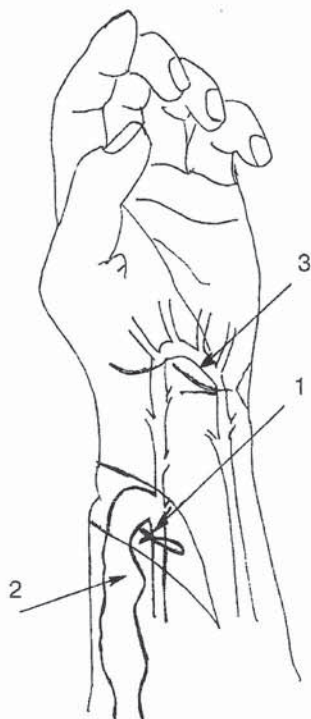


Рис. 2. Схема операции коррекции «избыточного» кровотока в АВФ.

1 — лучевая артерия; 2 — фистулярная вена; 3 — артериальные ладонные анастомозы.

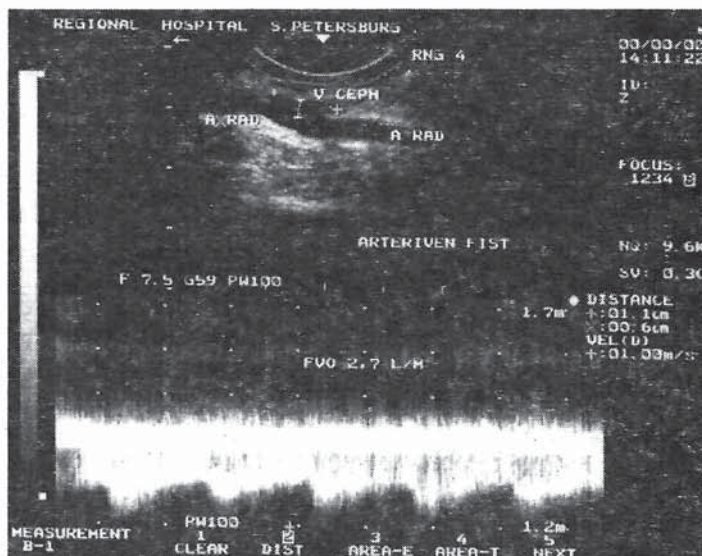


Рис. 1. Сонограмма АВФ больного 3. и спектр сдвига доплеровских частот кровотока до коррекции АВФ.

ную гипертензию — АД 145/90 мм рт. ст., у больного появились клинические признаки сердечной недостаточности, соответствующие III ФК (по NYHA). По данным ДЭхоКГ, выявлено увеличение полостей сердца ЛЖ — 60 мм, ЛП — 47 мм, ПП — 50 мм, КДОЛЖ — 208 мл, КДО/ММЛЖ — 1,1, ухудшилась систолическая функция ЛЖ (ФВ — 52%, ФС — 21%). По данным ДС, шунтовый кровоток в АВФ — 2700 мл/мин, что составило 39% сердечного выброса. Венозный сегмент АВФ — с аневризматическими расширениями до 1,9 см в диаметре, проксимальный сегмент лучевой артерии извит, дилатирован до 0,7 см (рис. 1). Для уменьшения объемной нагрузки на сердце принято решение о хирургической коррекции «избыточного» кровотока в АВФ. Следует сказать, что особенностью АВФ типа Brescia—Cimino «конец вены в бок артерии» является заполнение фистулярной вены из проксимального и дистального сегментов лучевой артерии через систему ладонных артериальных анастомозов. Для оценки состояния системы ладонных артериальных анастомозов перед операцией под контролем УЗ-датчика выполнили чрескожную компрессию проксимального отдела лучевой артерии в течение 5 мин, при этом по артериализованной вене регистрировался шунтовый кровоток 720 мл/мин, что составило 10% сердечного выброса. Операция реконструкции заключа-

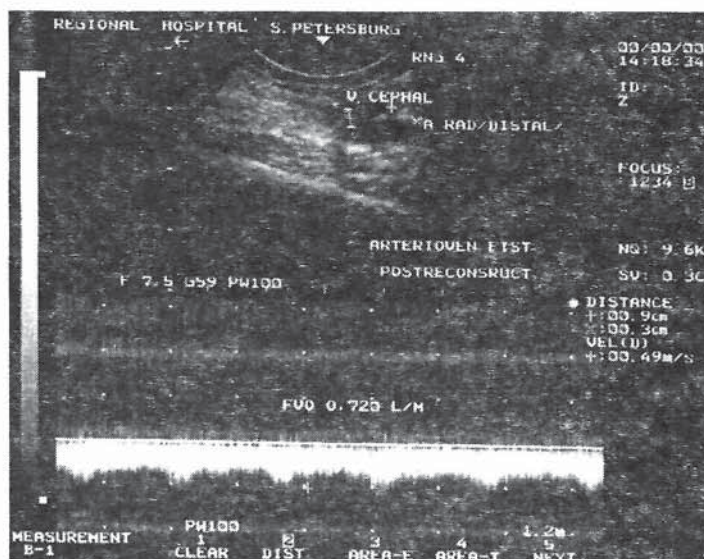


Рис. 3. Сонограмма АВФ больного 3. и спектр сдвига доплеровских частот кровотока после коррекции АВФ.

Показатели сердечной гемодинамики и кровотока в АВФ больного 3.

Показатели	Срок наблюдения				
	До гемодиализа	Через 1 год гемодиализа	Через 2 года гемодиализа	Через 3 мес реконструкции АВФ	Через 18 мес реконструкции АВФ
ЧСС, уд/мин	108	76	110	80	74
КДРЛЖ, мм	55	57	60	57	56
КДОЛЖ, мл	172	196	208	160	162
КДО/ММЛЖ, мл/г	0,87	0,92	1,1	0,86	0,87
ММЛЖ, г	198	200	206	186	188
ИММЛЖ, г/м ²	110	112	114	110	104
СВ, л/мин	5,4	6,8	7,0	6,8	6,5
ФВ, %	59	61	52	62	64
ФС, %	25	27	21	29	29
Е/А, отн. ед.	0,84	0,89	0,92	0,87	0,86
ВИВР, мс	124	121	120	123	123
ОСК в АВФ, мл/мин	540	1400	2700	720	780

Примечание. ЧСС — частота сердечных сокращений; КДРЛЖ — конечный диастолический размер левого желудочка; КДОЛЖ — конечный диастолический объем ЛЖ; КДО/ММЛЖ — отношение конечного диастолического объема к массе миокарда ЛЖ; ММЛЖ — масса миокарда ЛЖ; СВ — сердечный выброс; ФВ — фракция выброса; ФС — фракция сокращения; Е/А — в трансмитральном кровотоке соотношение скоростей в фазу раннего и позднего диастолического наполнения ЛЖ; ВИВР — время изоволюмического расслабления ЛЖ; ОСК — объемная скорость кровотока в артериовенозной фистуле.

лась в выделении под местной анестезией приносящей артерии выше артериовенозного соустья с ее временным пережатием. При сохранении над АВФ (100%) систолического шума лучевую артерию перевязывали на 2 см выше анастомоза (рис. 2). В послеоперационном периоде проводили УЗ-мониторинг кровотока в АВФ, который в течение 1,5 лет наблюдения составил 720—780 мл/мин, менее 12% сердечного выброса, дистальный сегмент лучевой артерии не увеличивался в диаметре, прогрессирования аневризматической трансформации фистульной вены не было (рис. 3). Больной субъективно отмечал улучшение самочувствия сразу после операции, толерантность к физическим нагрузкам возросла к концу 2-й недели наблюдения. По данным ДЭхоКГ, через 3 мес после коррекции кровотока в АВФ уменьшился размер полостей сердца ЛЖ — 57 мм, ЛП — 37 мм, ПП — 44 мм, КДОЛЖ — 160 мл, КДО/ММЛЖ — 0,87, нормализовалась систолическая функция ЛЖ, сохранялись признаки диастолической дисфункции ЛЖ. В течение последующих 1,5 лет наблюдения за больным на гемодиализе рецидивов развития сердечной недостаточности не отмечено. Основные параметры ДЭхоКГ и кровотока в АВФ представлены в таблице.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение показывает, что одной из причин сердечной недостаточности у больных с ХПН на гемодиализе является повышенный сброс по АВФ. Компенсаторные возможности гипертрофированного миокарда у диализных больных снижены. Необходима своевременная диагностика увели-

чения кровотока в АВФ и аневризматической трансформации фистулы с использованием неинвазивного ультразвукового метода дуплексного сканирования, а также оценка методом ДЭхоКГ компенсаторных возможностей сердца испытывать нагрузку объемом. Консервативные методы лечения застойной сердечной недостаточности в данном случае малоэффективны, требуется хирургическая коррекция кровотока через АВФ с последующим УЗ-мониторингом состояния сердечной гемодинамики и АВФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ван Вэлегхем Ж.-П. Осложнения, связанные с сосудистым доступом // Современная нефрология. Сб. материалов II Межд. нефрол. семинара.—М., 1997.—С. 234—248.
2. Ahearn D.J., Maher J.F. Heart failure as a complication of hemodialysis arteriovenous fistula // Ann. Intern. Med.—1972.—Vol. 77.—P. 201—204.
3. Hubsch P. Trattning color-coded Doppler sonography of dialysis fistulas // Atlas of Color-Coded Doppler Sonography.—New-York, 1992.
4. Kunz K., Dimitrov Yv., Muller S. et al. Uraemic cardiomyopathy // Nephrol. Dial. Transplant.—1998.—Vol. 13, № 4.—P. 39—43.
5. Ori Y., Korzets A., Katz M. et al. Haemodialysis arteriovenous access — a prospective haemodynamic evaluation // Nephrol. Dial. Transplant.—1996.—Vol. 11, № 1.—P. 94—97.

Поступила в редакцию 27.11.98 г.

© Ш.Массри, 1999
УДК 616.61-008.64-036.12-06:616.71-007.1

Ш. Массри

КЛИНИЧЕСКИЕ И РЕНТГЕНОГРАФИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ОСТЕОДИСТРОФИИ

S. Massry

CLINICAL AND RENTGENOLOGICAL SYMPTOMS OF THE NEPHROGENIC OSTEODYSTROPHY

Медицинский факультет университета Южной Калифорнии, отделение нефрологии
Госпиталя графства Лос-Анджелес, Лос-Анджелес, Калифорния, США

Ключевые слова: уремия, диализ, вторичный гиперпаратиреоз, остеодистрофия, патогенез, диагностика.

Key words: uremia, dialysis, secondary hyperparathyreosis, osteodystrophy, pathogenesis, diagnosis.

При уремии наблюдаются различные проявления повреждений костей. Их многообразие может быть следствием разных причин. Некоторые из них отражены ниже.

Возможные причины различий поражений костей при хронической почечной недостаточности

- Возраст больного
- Вид основного заболевания почек
- Длительность почечной недостаточности
- Относительная тяжесть патогенных процессов, лежащих в основе нарушений метаболизма в костной ткани
- Различия в характере питания
- Продолжительность лечения гемодиализом
- Нагрузка алюминием

У больных с заболеваниями почек чаще всего встречаются два основных вида поражений костной ткани: усиленная резорбция кости и дефектная минерализация. У некоторых пациентов отмечается только один из этих вариантов, или он является основным. Однако у других может быть и смешанный тип. Мягкие формы таких нарушений наблюдаются в начале почечной недостаточности, затем общее состояние ухудшается по всем параметрам. Наблюдается также остеосклероз, остеопороз очень редок.

Повреждение кости при повышенном уровне паратиреоидного гормона (ускоренный обмен в костной ткани). Повышенный уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) является причиной активации деятельности остеокластов и усиленной резорбции кости. По мере усугубления процесса в костном мозге развивается заметный фиброз, и постепенно выявляется гистологическая картина фиброзного остита. Подобная остеокластная резорбция происходит вдоль субperiosteальных и эндостальных поверхностей гаверсовых каналов кортикальной кости, а также на поверхностях костной трабекулы. Резорбция кортикальной кости может развиваться и из-за повышенной активности остеоцитов, т.е. остеоцитического остеолитического процесса, также стимулируемого ПТГ. Степень увеличения полостей остеоцитов совпадает с уровнями

ПТГ в крови. Этот гормон активизирует и деятельность остеобластов. Однако усиливающийся при уремии, индивидуальный темп деятельности этих клеток может быть подавлен. Гиперпаратиреоз также вызывает появление волокнистых остеоидов и грубоволокнистой костной ткани. Волокнистые остеоиды отличаются произвольно сгруппированными коллагеновыми волокнами различных размеров и толщины. В таком остеоиде не проявляется обычной нормальной минерализации. В нем встречаются крупинчатая минерализация и рассеянная флюоресценция после приема тетрациклина. Возможно, что аморфный апатит, отлагающийся в волокнистый остеоид, не превращается со временем в гидроксипатит. Таким образом, проявления избытка ПТГ в кости у больных с уремией включают повышенное количество остеокластов и остеобластов, усиленную остеокластную костную резорбцию, увеличение гаверсовых полостей, эндостальный фиброз, накопление волокнистой костной ткани и волокнистых остеоидов.

Повреждение кости при дефектной минерализации. Дефектная минерализация остеоида вызывает рахит у детей и остеомалацию у взрослых. С гистологической точки зрения, остеомалация может быть точно установлена только при анализе недекальцированных срезов костной ткани. Остеомалация вызывается задержкой минерализации скелета, приводящей к накоплению избытка неминерализованного остеоида. Однако необходимо отметить, что наличие излишка остеоида не однозначно соотносится с остеомалацией. Гиперостеоидоз может быть вторичным по отношению к аномалиям процесса минерализации (остеомалация) либо следствием ускоренного ритма синтеза коллагена кости, обычно подвергнувшегося минерализации. Применение двойной тетрациклиновой метки позволяет различить эти две возможности. Тетрациклиновый тест — необходимый диагностический способ при остеомалации. Назначаются две дозы тетрациклина с промежутком от 10 до 14 дней. Диффузное рассасывание антибиотика указывает на дефекты минерализации, а удвоен-

ное рассасывание прямолинейного характера отражает нормальный процесс. Среднее расстояние между двумя прямыми отметками, разделенными промежуток времени, отделяющим два приема тетрациклина, позволяет вычислить скорость синтеза кости отдельным остеобластом. Общую скорость костеобразования можно рассчитать, умножив клеточную скорость на прямолинейное удлинение нарастающей кости. При уремии может встречаться замедление костеобразующей деятельности отдельных клеток при одновременном увеличении ее плацдарма.

Ряд механизмов могут лежать в основе дефекта минерализации остеоида и развития остеомаляции.

Во-первых, относительный или абсолютный недостаток витамина D либо его активных метаболитов и/или невосприимчивость к их действию. Витамин D может влиять на минерализацию разными путями: воздействием на синтез и созревание коллагена, прямой стимуляцией и/или повышением уровней кальция и фосфора в межклеточной жидкости, окружающей кость. Последнее часто является результатом действия витамина D на всасывание данных минералов в кишечнике. Долгосрочное применение препарата $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ уменьшает или излечивает остеомаляцию у многих пациентов с выраженной почечной недостаточностью. Остеомаляция также часто встречается при уремии с пониженным уровнем $25(\text{OH})\text{D}_3$. Установить роль отклонений в метаболизме $24,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в возникновении уремической остеомаляции пока не удалось.

Во-вторых, у экспериментальных животных с уремией и у пациентов с хронической почечной недостаточностью были найдены аномалии процесса образования коллагена. Такие отклонения приводят к нарушениям порядка накопления и отложения этого белка, в свою очередь сказываясь на минерализации кости. Нарушения метаболизма коллагена вероятнее всего вызваны дефицитом витамина D. Действительно, лечение больных с уремией $25(\text{OH})\text{D}_3$ позволяет остановить и обратить этот негативный процесс.

В-третьих, подавление созревания аморфного апатита до кристаллической фазы является еще одним фактором, вызывающим остеомаляцию при уремии. В костях больных с уремией повышается количество магния. Это может помешать процессу нормальной минерализации. Магний стабилизирует аморфный апатит и угнетает его превращение в гидроксипатит. Количество пирофосфата в кости при уремии также увеличивается, и он может подавлять минерализацию.

В-четвертых, токсичность алюминия может быть причиной определенного рода дефекта минерализации, резистентного к лечению витамином D. Этот род повреждений костной системы принято называть низкообменной остеомазией или патологией сниженной замены кости. Чаще всего он встречается у пациентов, подвергаемых гемодиализу с большим накоплением алюминия в кости и у которых алюминий локализован вдоль фронта минерализации (т. е. вдоль грани, отделяющей остеоид от полностью окостеневшей ткани).

Остеосклероз и остеопороз. Отличительной чертой почечной остеоистрофии является остеосклероз, проявляющийся на рентгенограммах в виде уплотненной костной ткани. С гистологической точки зрения, остеосклероз вероятнее всего вызван накоплением не-

минерализованной костной трабекулы с соответствующим ростом общей костной массы. В виду того, что остеосклероз развивается в трабекулярной (губчатой) ткани, он наиболее заметен в позвонках, тазе, ребрах, ключицах и метафизах длинных костей, состоящих преимущественно из губчатого вещества. У больных остеосклерозом не обнаружено взаимосвязи между повреждением костной ткани и концентрациями кальция, фосфора или щелочной фосфатазы (ЩФ).

Роль ацидоза в повреждении кости. Острый ацидоз вызывает значительную потерю скелетом растворимого в кислоте карбоната кальция — явление, обычно сопряженное с отрицательным балансом кальция. При стабильной почечной недостаточности у пациентов проявляется устойчивая задержка водородных ионов, причем скелет обеспечивает запас буфера. Состав кости при хронической почечной недостаточности характеризуется истощением запасов карбоната кальция. Эти наблюдения говорят о том, что уремический ацидоз может способствовать отрицательному балансу кальция и развитию скелетных аномалий.

ЛАБОРАТОРНЫЕ ДАННЫЕ ПРИ ПОВРЕЖДЕНИИ КОСТНОЙ СИСТЕМЫ

Рентгенографические данные. Рентгенографические изменения в итоге отражают большое разнообразие отклонений. Здесь вероятно сказывается воздействие ряда обстоятельств: 1) метод анализа и его истолкования; 2) степень заинтересованности рентгенолога; 3) качество рентгеновской пленки; 4) особенности изучаемой популяции; 5) вид лечения. Выявление аномалий значительно облегчено применением увеличения, высококачественной рентгеновской пленки, соответствующей требованиям промышленности; а также более продолжительной выдержки при проявлении. Основные рентгенографические изменения в состоянии костей нефрологических больных относятся к последствиям вторичного гиперпаратиреоза. Встречаются также признаки остеомаляции.

Вторичный гиперпаратиреоз. Рентгенографические признаки вторичного гиперпаратиреоза у больных с заболеваниями почек включают эндостальную, интракорткальную и субпериостальную резорбцию; эрозии терминальных фаланг в виде шеточек, образование кист, периостальный неостоз и остеосклероз. Рентгенографические проявления вторичного гиперпаратиреоза встречаются примерно у 50% пациентов с почечной недостаточностью, у которых биопсия кости почти всегда указывает на ее повышенную резорбцию.

Субпериостальная резорбция кости, вероятно, самая легко распознаваемая рентгенографическая особенность вторичного гиперпаратиреоза. Подобные эрозии чаще всего встречаются на фалангах руки. Они также наблюдаются в тазе, на концах ключиц и на нижней поверхности ребер, бедренной, локтевой и большеберцовой костях и на нижней челюсти. Самыми ранними изменениями фаланг являются неравномерность и огрубение краев, нарушение контуров надкостницы, со временем возникновение зубчатых следов эрозии. Первоначально эти изменения становятся заметными у проксимальных и дистальных концов фаланг, а также в средней части средней фаланги II или III пальца основной руки. Повреждения затем

распространяются и на другие фаланги и могут даже появиться вдоль краев, обращенных к локтевой кости. Резорбция фаланг реже встречается у детей. Эрозии чаще всего наблюдаются на крайней (терминальной) фаланге указательного или среднего пальца, однако повреждения могут встречаться и на других пальцах. Сильная эрозия может привести к коллапсу мягких тканей. Пальцы приобретают вид «барабанных палочек» с утолщенными концами. В более длинных костях (бедро, большеберцовая) субпериостальная резорбция обычно появляется вдоль внешней окружности метафиза. Это происходит из-за того, что обычно присутствует активный «ошейник» из остеокластов, действующих на сокращение диаметра эпифизальной пластинки роста до объема диафиза. Рентгенографические участки субпериостальной (поднадкостничной) резорбции кости могут представлять из себя активный остеокластный процесс или могут отражать рентгенопрозрачный остеонид, заполняющий ранее резорбированные участки кости.

В фалангах и длинных костях усиление резорбции в гаверсовых каналах и вдоль эндостальных поверхностей вызывает усиленную борозчатость и зубчатость эндостальных краев, проявляющуюся на рентгенограммах. По нашему опыту, резорбция эндостальной кости замечается раньше и более распространена, чем поднадкостничная резорбция.

В черепе усиленная кортикальная резорбция и развитие участков повышенной губчатой плотности вызывают грануляции и пятнистость. Встречаются рентгенопрозрачные участки от 1 до 3 см в диаметре. Иногда рентгенографическая картина черепа нефрологических больных напоминает болезнь Педжета или множественную миелому.

У больных со вторичным гиперпаратиреозом иногда наблюдается периостальный неостоз (образование новой кости из надкостницы) центростремительного характера при изначальном отделении надкостницы от новой кости. Этот феномен наблюдался у 8 из 117 больных и был связан с поднадкостничной резорбцией фаланг, в большинстве случаев также с фиброзным оститом и избытком остеоида, что подтверждалось с помощью биопсии кости. Выдвигалось предположение, что периостальный неостоз является признаком вторичного гиперпаратиреоза при сохранной способности к продукции минерализованной кости.

Остеосклероз рентгенографически выглядит в виде уплотнения костной ткани и наблюдается в тех местах скелета, где обычно должна располагаться губчатая, а не кортикальная кость. Эти участки включают позвоночник, таз, ребра, ключицы, метафизы длинных костей. В позвонках, где легче всего выявить остеосклероз с помощью рентгенографии, плотные склеротические полосы наблюдаются в верхних и нижних отделах, в то время как середина остается рентгенопрозрачной. У нефрологических больных встречаются также кистозные повреждения скелета и бурные опухоли.

Остеомалиция. Диагноз остеомалиции ставится по результатам биопсии кости. Единственными патогномичными рентгенологическими признаками остеомалиции являются зоны Лусера (Looser's zones) или псевдопереломы. Они выглядят как рентгенопрозрачные прямолинейные полосы, обычно расположенные под прямым углом к поверхности кости, и встречаются в ветвях лобковой кости, в нижнем углу

лопатки и в теле плюсневых костей. Эти зоны представляют собой участки неминерализованной волокнистой костной ткани в местах механической нагрузки и в точках проникновения сосудов. Зоны Лусера редко встречаются у нефрологических больных, однако австралийские нефрологи описывают их достаточно часто. Самым надежным, хотя и недиагностическим признаком остеомалиции, является пониженная плотность кости. Дефектная минерализация у больных детей приводит к рентгенографическим аномалиям, характерным для рахита, например, расширению эпифизарной пластинки роста, деформациям костей.

Нарушение остеогенеза. Под остеопенией (нарушением остеогенеза) понимают наблюдаемое при рентгенографии уменьшение плотности кости. Такое расстройство часто встречается у пациентов с долготечной почечной недостаточностью, получающих лечение гемодиализом. Остеомалиция, вторичный гиперпаратиреоз и остеопороз могут каждый в отдельности вызывать процессы, проявляющиеся на рентгенограммах в виде утраты плотности костной ткани. С помощью только рентгенологического исследования трудно определить причину остеопении. У пациентов с почечной остеодистрофией достаточно часто встречаются переломы, причем особенно характерны переломы ребер.

Радиосцинтиграфия костей. Сканирование костей при помощи ^{99m}Tc -пирофосфата дает возможность выявлять аномалии в структуре костей, а также контролировать результаты лечения. Данная технология достаточно чувствительна. Пирофосфат, накапливаясь в участках костного обмена, позволяет особенно отчетливо следить за процессами резорбции. Рассеянное снижение поглощения пирофосфата наблюдается при повреждении костей вследствие алюминиевой интоксикации. С помощью данной технологии также можно различить псевдопереломы ребер и других костей. При этом она позволяет выявить поражения костей на более ранних этапах, чем рентгенография. Следует, однако, учесть, что радиосцинтиграфия не позволяет установить характер повреждения кости и его тяжесть у больных с почечной недостаточностью. Поэтому биопсия кости по-прежнему остается самым необходимым и надежным способом для вынесения оценки состояния костей у пациентов с заболеваниями почек.

Гистология костной ткани. Гистологические признаки костных аномалий выявляются уже при умеренной почечной недостаточности. По мере ее нарастания ухудшается и состояние кости. Нормальные результаты гистологического исследования костной ткани у больных с хронической уремией встречаются крайне редко. В целом от 90 до 100% пациентов с тяжелой недостаточностью почек подвержены тем или иным поражениям костей. У них наблюдаются усиленная резорбция кости, фиброз костного мозга, остеомалиция (в том числе низкообменная, вызванная накоплением алюминия в кости), остеосклероз. При этом встречается довольно широкий диапазон осложнений. Распространенность и тяжесть того или другого повреждения предопределить невозможно.

Некоторые литературные данные и собственный опыт позволяют вынести оценку воздействия продолжительности гемодиализа на состояние костной системы по ряду показателей.

Плотность кости не подвержена влиянию гемодиализа. Потеря костной массы не является частым последствием гемодиализной терапии.

Объем остеоида и доля минерализирующихся остеоидных швов не зависят от продолжительности гемодиализа. По-видимому, имеющиеся дефекты минерализации кости не обязательно нарастают при гемодиализе. Даже после долгих лет заместительной терапии степень нарушений может мало отличаться от наблюдавшейся при начале гемодиализа.

Граница, отделяющая остеоид от остеобласта, заметно расширяется по мере увеличения продолжительности гемодиализа. Это совпадает с представлением о том, что запас костного матрикса, производимого каждым остеобластом, уменьшается. Таким образом, создается необходимость увеличения общего количества остеобластов для поддержания требуемого уровня костной массы. С другой стороны, повышение числа остеобластов может быть ответом на возрастание количества остеокластов.

Характеристики гиперпаратиреоидного повреждения костной системы, включая плотность остеокластов на поверхности (резорбция кости), накопление волокнистого остеоида, эндостальный фиброз, претерпевают значительные ступенчатые изменения в зависимости от продолжительности гемодиализа. Однако приписать эти сдвиги влиянию длительности гемодиализа как таковой трудно, так как они хорошо совпадают с вариациями концентрации ПТГ в крови. Таким образом, нарастание выраженности вторичного гиперпаратиреоза при продолжительном лечении гемодиализом, по-видимому, является причиной ухудшения гистоморфологической картины костной ткани. Эти наблюдения совпадают также и с рентгенографическими данными об изменениях резорбции кости при заместительной терапии. Возможно, что введение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в программу лечения таких пациентов может приостановить тенденцию к нарастанию фиброзного остита.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

У пациентов с тяжелыми заболеваниями почек выявляются ряд признаков нарушения метаболизма двухвалентных ионов.

- Симптомы уремии, вызванные избытком ПТГ
- Миопатия и слабость проксимальных мышц
- Зуд
- Артрит и периартрит
- Боли в костях, переломы
- Спонтанный разрыв сухожилий
- Замедление роста
- Деформации скелета
- Некроз мягких тканей (кальцифилаксия)
- Кальциноз мягких тканей

Зуд. Для тяжелой почечной недостаточности зуд весьма характерен. При адекватном гемодиализе зуд, как правило, облегчается или исчезает вовсе. Однако бывают случаи устойчивого зуда, мешающего сну и обычным занятиям. Такой зуд обычно встречается у больных с сильно выраженным гиперпаратиреозом и нередко проходит в течение 2—7 сут после субтотальной паратиреоидэктомии. Данная процедура рекомендуется теперь для лечения тяжелого зуда, не поддающегося иным средствам и сопровождающегося выраженно повышенными уровнями ПТГ в крови.

У некоторых пациентов удается добиться уменьшения зуда при назначении лидокаина или ультрафиолетового облучения.

Механизмы, вызывающие зуд, неизвестны. Повышение уровня кальция в коже выявляли у таких больных, но вряд ли его наличие служит основной причиной, поскольку зуд обычно проходит через несколько дней после субтотальной паратиреоидэктомии, тогда как содержание кальция в коже уменьшается гораздо медленнее. Завышенные концентрации ПТГ могут сказаться на функционировании центральной и периферической нервной систем. Таким образом, ПТГ может повлиять на порог ощущения, вызывая зуд под влиянием тех стимулов, которые в другой ситуации его бы не спровоцировали. У большинства пациентов с уремией, страдающих от зуда, концентрация кальция в крови превышает 9,5 мг/дл, т. е. уровни кальция в крови или экстрацеллюлярной жидкости, вероятно, связаны с появлением зуда. Данный постулат подтверждается наблюдениями о том, что зуд может возобновиться после субтотальной паратиреоидэктомии в случае возникновения гиперкальциемии на фоне лечения витамином D или при введении в организм кальция.

Спонтанный разрыв сухожилий. При уремии вторичный гиперпаратиреоз является самой вероятной причиной самопроизвольного разрыва сухожилий, поскольку данное осложнение наблюдается и у больных со вторичным гиперпаратиреозом иного происхождения. Другой возможной причиной данного процесса может быть нарушение естественного синтеза коллагена, как вторичное явление по отношению к дефициту витамина D либо хроническому метаболическому ацидозу, который способен вызывать эластоз сухожилий. Микропереломы костей в местах проникновения в них сухожилий также могут способствовать разрывам последних.

Спонтанный разрыв может возникать в сухожилиях четырехглавой или трехглавой мышц, пяточном сухожилии, сухожилиях разгибателей кисти. Разрыв сухожилия четырехглавой мышцы происходит, когда пациент ходит, спотыкается, спускается по лестнице. При этом возникают боль, нарушения разгибания ног. Над сухожилием определяется пустое пространство и отчетливый кровоподтек. Осложнение лечат хирургическим путем, но полное заживление достигается медленно.

Боли в костях и переломы. Болезненность костей наблюдается достаточно часто. При фиброзном остите или остеомаляции могут отмечаться прогрессирующие боли в костях, доводящие пациента до состояния полной инвалидности. Обычной жалобой больного является глубокая неопределенная ноющая боль, ухудшающаяся при малейшем надавливании, внезапных движениях, подъеме тяжестей, попытках опереться. Болевые ощущения локализируются в нижней части спины, бедрах, коленях, стопах. Иногда боль возникает внезапно в области коленных или голеностопных суставов. Данные ощущения напоминают проявления острого артрита, тендовагинита, синовита. Физикальные признаки чаще отсутствуют. Появление болей в области грудной клетки может быть первым признаком перелома ребер, в нижней части спины — компрессионного перелома позвонка. Переломы чаще встречаются у пациентов с выраженной остеопенией или низкообменной остеомалией.

Деформации костей. Деформации частей скелета встречаются при уремии и у детей, и у взрослых. У детей может происходить деформация костей в результате недостатка витамина D (рахит) или вторичного гиперпаратиреоза (смещение эпифиза). Рахит вызывает искривление костей ног в раннем детстве, прогрессирующее в подростковом возрасте. Смещение эпифиза чаще отмечается у детей с многолетней почечной недостаточностью. Оно обычно проявляется в отрочестве и чаще всего страдают ребра. Боль может присутствовать или отсутствовать. Дети почти обязательно хромают. Смещение эпифиза может также происходить в лучевой и локтевой костях, в нижних частях плечевой, бедренной и большеберцовой костей. В лучевой и локтевой костях может развиваться отек. Наблюдается искривление последней.

Деформации скелета чаще происходят при тяжелой остеомалиции. У больного может развиваться поясничный сколиоз, грудной кифоз (горб), различные пороки грудной клетки. Компрессионные переломы нескольких позвонков приводят к низкорослости.

Замедление роста. У большинства детей, страдающих тяжелой почечной недостаточностью, отмечается выраженное уменьшение роста, вызванное: 1) недостаточным питанием; 2) дефицитом витамина D; 3) хроническим метаболическим ацидозом; 4) деформациями костей; 5) низким уровнем соматомедина в крови.

По первым результатам исследований казалось, что лечение $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ дает положительный эффект, однако, дальнейшие наблюдения не подтвердили этих данных. Применение соматотропного гормона у детей с хронической почечной недостаточностью, не достигших половой зрелости, позволило увеличить скорость роста.

Язвы кожи и некроз тканей. У небольшого количества пациентов с тяжелой почечной недостаточностью наблюдается своеобразный синдром, характеризующийся прогрессирующими ишемическими язвами кожи, поражающими поверхность или пальцы рук и ног. Такие больные почти всегда страдают кальцинозом сосудов, поражающим артерии. Рентгенологически у них обычно также выявляются признаки резорбции субпериостальной кости. Концентрация кальция в крови при этом, как правило, нормальная или повышенная. Обычно данные симптомы проявляются через некоторое время после развития устойчивой гиперфосфатемии. Появление сильной боли может предшествовать или следовать за формированием этих повреждений. До появления кожных изъязвлений или некроза ткани могут наблюдаться чувствительные, красноватые подкожные узелки или расплывчатопятнистые синеватые высыпания. Болезнь Рейно («симметричная гангрена») может предшествовать повреждению пальцев. Язвы могут развиваться медленно, на протяжении долгих месяцев. Напротив, некроз мышц возникает и прогрессирует довольно быстро. Иногда дело доходит до инфекции, сепсиса и смерти.

Данные осложнения тяжелой почечной недостаточности могут угрожать жизни и требуют агрессивного лечения. Локальные методы терапии, как правило, неэффективны, но эти повреждения часто исчезают после субтотальной паратиреоидэктомии.

Механизмы развития таких процессов не очевидны. О возможной роли вторичного гиперпаратиреоза свидетельствует быстрое и полное обратное развитие

этих проявлений после субтотальной паратиреоидэктомии, происходящее задолго до уменьшения признаков сосудистого кальциноза.

Кальциноз мягких тканей. К развитию кальциноза при уремии предрасполагают различные факторы.

- Повышение концентрации кальций-фосфорных соединений в крови
- Вторичный гиперпаратиреоз
- Локальное травмирование тканей
- Локальное повышение тканевого pH
- Удаление ингибиторов кальциноза при гемодиализе

Самым важным из них скорее всего является накопление соединений кальция и фосфора в межклеточной жидкости. Распространенность кальциноза мягких тканей увеличивается при нарастании уровня кальций-фосфорных соединений более 75 мг/дл и заметно уменьшается при их содержании менее 70 мг/дл. Желательно добиться величины концентрации этих соединений не более 55 мг/дл. Алкалоз, часто возникающий после сеанса гемодиализа, может устойчиво сохраняться в междиализном периоде и предрасполагать к выпадению кальциевых солей в мягких тканях. Повышение местного pH может вызывать кальциноз конъюнктивы и роговицы. ПТГ усиливает поступление кальция в клетки, поэтому вторичный гиперпаратиреоз также играет существенную роль в реализации процессов, способствующих кальцификации мягких тканей при уремии. Кроме того, при гемодиализе могут удаляться из крови некоторые факторы, подавляющие отложение кальция в ряде тканей. Травмирование тканей при ранениях и повреждениях также может способствовать развитию кальциноза при нормальном или не слишком завышенном содержании кальций-фосфорных соединений.

Химические основы кальциноза мягких тканей различны в разных тканях. В частности, основу перисуставного или сосудистого кальциноза составляет гидроксипатит при молярном соотношении Са:Мг:Р, аналогичном наблюдающемуся в кости при уремии. Он отличается от кальциноза внутренних органов (скелетных мышц и миокарда), состоящего из аморфного $(\text{CaMg})_3(\text{PO}_4)_2$ с гораздо большим содержанием магния. Эти наблюдения вновь подтверждают то, что механизмы, вызывающие кальциноз разных тканей, при уремии могут отличаться.

Выявляемый клинически или рентгенологически кальциноз мягких тканей представляет серьезную проблему у больных с хронической почечной недостаточностью. Внескелетный кальциноз может затронуть артерии (сосудистый кальциноз), глаза (глазной кальциноз), внутренние органы (висцеральный кальциноз), суставы (перисуставный кальциноз) и кожу (кожный кальциноз).

Сосудистый кальциноз. Сосудистый кальциноз выявляется рентгенологически. Он выглядит как мелкокрупинчатое уплотнение, очерчивающее часть артерии, придавая ей вид трубки. Данный вид является следствием отложения кальция в меди и внутреннем эластичном слое сосуда. Просвет его обычно не изменен. Такой кальциноз обычно вначале выявляется на тыле стопы в виде кольца или трубки, проходящей в промежутке между I и II плюсневидными костями. Кальциноз также встречается в атеросклеротических бляшках в просветах крупных кровеносных сосудов. При этом рентгенографически выявляются от-

дельные неравномерные плотные участки. Возможно, что наличие гипертонии и предрасположенность к атеросклерозу способствуют образованию кальциноза подобного типа при уремии. Артериальный кальциноз редок у детей и нехарактерен для больных в возрасте от 15 до 30 лет. Однако он является обычным осложнением у пациентов в возрасте 40 лет и старше. Сосудистый кальциноз, который наблюдается у больных с уремией, получающих лечение гемодиализом, персистирует и после пересадки почки. В группе из 135 пациентов при длительности гемодиализа менее года частота сосудистого кальциноза составила 27% и возросла до 83% при увеличении продолжительности данной терапии более 8 лет.

Сосудистый кальциноз может поражать почти все артериальное русло и встречаться в артериях предплечья, запястья, кистей рук, глаз, ног, брюшной полости, таза, грудной клетки и мозга. Кальциноз может быть настолько выраженным, что твердость сосуда не позволяет прощупать пульс или выслушать тоны Короткова при измерениях артериального давления. Кальциноз сосудов не проявляет тенденции к излечению или регрессии. У некоторых пациентов уменьшение или полное исчезновение сосудистого кальциноза наступает только через много месяцев или лет после субтотальной паратиреоидэктомии или пересадки почки.

Глазной кальциноз. Это самый распространенный вид кальциноза при уремии и гемодиализе. Отложения кальция в глазах могут вызвать выраженное воспаление или местное раздражение, при хронической почечной недостаточности иногда наблюдается краснота глаз. Последнее — временное явление, которое может длиться несколько дней. Его рецидивы достаточно часты, особенно при каждом новом отложении кальция в конъюнктиве. Чаше, однако, такие осложнения асимптоматичны и проявляются в виде белых бляшек или небольших точек на боковой или средней части конъюнктивы глазного яблока. Отложения кальция также встречаются в роговице. Такие изменения легче распознать с помощью щелевой лампы. Они достаточно часто наблюдаются даже при отсутствии признаков кальциноза других мягких тканей. Потеря двуокиси углерода через поверхность конъюнктивы в воздух приводит к повышению pH в тканях глаза, предрасполагая к отложению кальция.

Висцеральный кальциноз. Отложения кальция встречаются в легких, желудке, миокарде, скелетных мышцах, почках. Такой кальциноз трудно выявить рентгенологически, но можно обнаружить при сканировании с ^{99m}Tc -пирофосфатом. Их наличие также можно установить визуально при патологоанатомическом исследовании или при микроскопическом или химическом анализе секционного материала.

Висцеральный кальциноз вызывает тяжелые клинические осложнения. При отложении кальция в миокарде или в области митрального кольца могут развиваться застойная сердечная недостаточность, аритмии, атриовентрикулярные блокады. Нарушения функции дыхания наблюдаются при кальцинозе легких, уменьшающего способность органа к выведению окиси углерода. После субтотальной паратиреоидэктомии может происходить уменьшение проявлений кальциноза. Выраженный кальциноз легких может стать причиной тяжелого легочного фиброза, легочной гипертензии и гипертрофии правого желудочка.

У пациентов с уремией, в том числе получающих лечение гемодиализом, может увеличиваться содержание оксалатов, особенно при приеме больших количеств аскорбиновой кислоты. В таком случае в мягких тканях откладывается много оксалата кальция. Его отложения в миокарде, митральном и аортальном клапанах вызывают миокардиопатию и застойную сердечную недостаточность, что со временем приводит к смерти.

Перисуставной кальциноз. Он возникает при тяжелой почечной недостаточности и лечении гемодиализом и может иметь клинические проявления или оставаться бессимптомным. По данным различных сообщений, распространенность этого вида кальциноза весьма вариабельна. В одном наблюдении он вообще не был выявлен у больных, получающих гемодиализную терапию, зато в другом был отмечен у 52% пациентов. Частота его, по-видимому, растет при увеличении продолжительности гемодиализа. Не исключено, что в последнее время перисуставной кальциноз стал встречаться несколько реже из-за улучшения контроля гиперфосфатемии.

Перисуставной кальциноз может манифестировать в виде боли, вызванной отложением кальция или выявиться при рентгенологическом исследовании. Рентгенологически он чаще всего имеет вид небольших плотных пятен в области плечей, кистей рук, межфаланговых суставов, запястий, бедер, щиколоток. Могут возникать тендовагиниты, сопровождающиеся резкой болью, возникающие, вероятно, вследствие отложений микрокристаллов гидроксипатита. Синовиальная жидкость поврежденных суставов прозрачна, ее вязкость и насыщенность клетками — нормальны. Острое перисуставное поражение называется кальцификационным периартритом.

Иногда при тяжелой почечной недостаточности появляются крупные, обычно безболезненные, опухоли около суставов, которые однако препятствуют свободным движениям в последних. Такие образования окружены плотной капсулой и наполнены густой мелеобразной беловатой жидкостью или пастой. Молочные продукты, содержащие много фосфора при приеме в пищу, могут усиливать процесс развития подобных повреждений. Эти опухоли обычно начинают уменьшаться при жестком контроле за концентрацией фосфора в крови с помощью антацидов, связывающих фосфор, или субтотальной паратиреоидэктомии.

Кожный кальциноз. Поражения кожи имеют вид небольших пятнышек или отложений кальция в виде твердых узелков. Однако отложения кальция в коже при уремии надежнее выявлять с помощью химического анализа небольшого среза кожного биоптата. Содержание кальция в коже при тяжелой хронической почечной недостаточности почти всегда повышено и прогрессивно возрастает при выраженном вторичном гиперпаратиреозе. После субтотальной паратиреоидэктомии обычно наблюдается уменьшение проявлений кожного кальциноза, что свидетельствует о значимости вторичного гиперпаратиреоза в генезе отложений кальция в коже. У детей с уремией кальциноз кожи, как и кальциноз мягких тканей, вообще встречается гораздо реже, поскольку содержание кальция в коже у них, в целом, значительно меньше, чем у взрослых, получающих лечение гемодиализом.

Поступила в редакцию 12.09.98 г.

Перевод с английского М.Ашотъ.

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.12-008.331.1-07:616.61-008.64-036.12-085.38

Б.Чарра, Э.Калемар, Г.Лоран

ЗНАЧИМОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ПРОЦЕДУРЫ И КОНТРОЛЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ДЛЯ ДОСТИЖЕНИЯ БОЛЬШОЙ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ ЖИЗНИ ПАЦИЕНТОВ НА ДИАЛИЗЕ¹

THE SIGNIFICANCE OF A CONTINUOUS PROCEDURE AND CONTROL OF ARTERIAL PRESSURE FOR LONGER LIFE OF PATIENTS ON DIALYSIS

Франция

Ключевые слова: гемодиализ, артериальная гипертензия, продолжительность жизни.

Key words: hemodialysis, arterial hypertension, life duration.

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних 26 лет наша техника длительного медленного гемодиализа (ГД) остается неизменной. Эта техника позволяет добиться высокой диализной дозы ($Kt/V = 1,71$) и облегчает адекватное потребление протеина ($PCR = 1,41$). Очень важно, что большая продолжительность диализа (8 ч) позволяет добиваться сухого веса при медленной ультрафильтрации, что дает возможность контролировать АД без применения гипотензивных медикаментов. Наши результаты относительно выживаемости пациентов опубликованы. При математическом анализе показатели выживаемости наших пациентов, леченных длительным медленным ГД, выше любых показателей, опубликованных до настоящего времени. Статистический анализ показывает, что основным фактором, способствующим достижению таких исключительных результатов, является адекватный контроль АД.

Цель этого сообщения — в деталях описать технику длительного медленного диализа, а также немедленную и длительную реакцию пациентов на такой вид лечения, особенно в отношении контроля АД, и объяснить, почему важно отказаться от любой гипотензивной терапии. Кроме того, мы обсудим вопрос, можно ли при сокращении диализного времени добиться адекватного контроля АД.

Исследование базируется на наблюдении за 769 пациентами (255 женщин, 514 мужчин), которые лечились в Тассине с 1 мая 1968 г. по 1 января 1994 г. Характеристики популяции пациентов со временем изменились. Возраст, в котором начиналось лечение, возрос с 35 лет в 1968 г. до 61 года — в 1993 г. Если рассмотреть нефросклероз и диабет как причины ХПН, их пропорция увеличилась с менее чем 10% в 1968 г. до более чем 50% в 1993 г. Больше пациентов с проявлениями атеросклероза, т.е. стенокардией, инфарктом миокарда, мозговыми проявлениями

ишемии, поражением периферических сосудов стали считаться пригодными для диализной программы. Их доля выросла с 4% новых пациентов (до 1970 г.) до 55% (после 1990 г.). Эта эволюция популяции пациентов резко контрастирует со стабильностью длительности периода лечения. На сегодняшний день популяция, лечаемая в нашем центре, включает 232 пациента, 109 лечатся диализом менее 5 лет, 92 — более 10 лет. Среди этих «старичков» 21 лечатся более 20 лет и 5 — более 25 лет, 1 лечится 30 лет. Общая экспозиция составляет 5150 пациенто-лет. Немногим менее 50% (103) пациентов диализируются по ночам. 49 из этих 103 пациентов лечатся на дому.

ДИАЛИЗНАЯ ПРОГРАММА

Методика диализа не меняется с 1968 г. В центре или дома диализное время составляет 8 ч. До сих пор используются диализаторы на основе купрофана: вначале это были Martin Kiil в 1 м², затем Meltec Micro-point Kiil, впоследствии замененные на плоско-параллельные и капиллярные одноразовые диализаторы с площадью поверхности 1,1–1,7 м², используемые в настоящее время более чем у 50% пациентов. Центральная пропорциональная система смешивания диализата предпочтительна для диализного центра вследствие своей простоты, невысокой стоимости обслуживания и низкой шумности (ночной диализ). Состав диализата также остается неизменным: Na = 138, Cl = 106, acetate = 35, K = 1,5, Ca = 1,75, Mg = 0,75. Используется однопроточная система с потоком диализата 500 мл/мин. Доступ к крови осуществляется через артериовенозную фистулу у 78% пациентов. 10% пациентов имеют феморальный шунт Томаса. Поддерживается кровоток около 200–220 мл/мин. Одноигольные системы не использовались никогда.

Рутинное медикаментозное лечение включает карбонат кальция, витамин D и небольшие количества гидроксида алюминия, если это необходимо для

¹ Работа представлена на Международном нефрологическом симпозиуме: «Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности» 8–9 сентября 1998 г., Москва, Россия.

контроля фосфатов. Все систематические гемотрансфузии были приостановлены в 1969 г. Эритропоэтин не использовался до 1989 г. В настоящее время его получают около 15% пациентов. Рекомендуются высококалорийная диета, богатая белком. Пациенты не ограничиваются в потреблении соли. Сыр, очень популярная составная французской кухни, не запрещается (за исключением нескольких недель в дебюте лечения).

После начала диализного лечения шаг за шагом определяется сухой вес пациента. Сухой вес для нас остается, по определению Thomas, «не только весом, при котором отсутствуют отеки, но тем краем гиповолемии, который должен быть достигнут в конце процедуры, позволяя пациенту набрать определенный вес к следующему диализу без возникновения гипертензии».

Это достигается комбинацией диализной ультрафильтрации и строгого запрета потребления соли. В эти первые недели диализа гипотензивные средства постепенно отменяются, как только АД упадет ниже опасной зоны (160/90 мм рт. ст.). Эта фаза «конверсии», когда искусственная почка берет на себя функции природной, требует постоянного подбадривания больного и объяснения смысла всех мероприятий.

Значения Kt/V были ретроспективно вычислены из средних пре- и постдиализных показателей мочевины, потери веса и сухого веса с использованием формулы Daugirdas. Такой способ более достоверен в определении среднего показателя диализной дозы, чем измерение Kt/V в ходе одной процедуры. Диализный индекс средних молекул (ДИ) исследовался с помощью *in vivo* определения клиренса витамина В₁₂. Уровень катаболизма протеина (ПКУ) определялся по формуле Goth и Sargent.

Эффект перемены программы диализа изучался у 103 пациентов, поступивших в Тассин из других центров для пересадки почки в Лионе. Отбора пациентов не проводилось и, согласно мнению их врачей, они были адаптированы к диализному лечению. Все лечились 5-часовыми и менее диализами в течение 6 мес и более. У нас все были переведены на лечение 3×8 ч в неделю. Когда они переводились к нам, 55 из 103 нуждались в гипотензивной терапии, 26 — регулярно получали переливание крови.

Уровень актуаральной выживаемости определялся по методу Kaplan—Meier. Для сравнения показателей выживаемости мы использовали американскую Renal Data System. Метод, разработанный Wolf и соавт., базировался на таблице, содержащей 50 000 случаев смерти диализных пациентов с 1987 по 1989 г. Этот метод позволил сравнивать смертность в данной популяции больных с такой же по возрасту, расе и причине почечной недостаточности популяцией в США, год за годом отслеживая изменение показателей.

ГД ПОПУЛЯЦИЯ ТАССИНА

Проводившееся лечение. Средняя диализная доза, эффективная для всех пациентов за весь период лечения, была 23,8 (2,3) м²/ч в неделю. Средний показатель Kt/V у 769 пациентов составил 1,71 (0,41), среднее значение ДИ было 1,53 (0,45) и ПКУ — 1,41

(0,32). Последний показатель исчислен у 100 случайно выбранных пациентов (1,33±0,42 г/кг массы). Средний уровень альбумина сыворотки был 41,6 (4,8) г/л. Средний уровень гематокрита — 29,6 (6,9). Состояние пациентов хорошее. Полностью исключено, чтобы пациент пропускал процедуры диализа; крайне редко диализ заканчивается раньше назначенного времени.

Кровяное давление контролировалось только умеренным ограничением соли и ультрафильтрацией. Тогда как 90% пациентов начинали диализ с применением одного или нескольких гипотензивных, менее 3% нуждались в гипотензивных через 3 мес. Средняя прибавка в массе тела между диализами составила 1,9 (0,4) кг. Средний показатель среднего преддиализного АД был 92,8 (8,1) мм рт. ст., что эквивалентно 130/80 мм рт. ст.

ВЫЖИВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Показатель выживаемости был ниже у мужчин, у пациентов, начинавших диализ в более зрелом возрасте, у диабетиков и у пациентов с первичным нефросклерозом. Имеется значительная разница между пациентами, к началу лечения имевшими признаки атеросклероза и не имевшими таковых. Хотя соотношение стандартизованных показателей смертности, вычисленное по методу Wolf, не менялось из года в год, показано, что у пациентов максимального риска уровень смертности был ниже в Тассине в 2—3 раза, в сравнении с данными США.

При изучении зависимости показателя смертности от возраста, причины ХПН, наличия атеросклероза, показателей эффективности диализа, артериального давления, уровня альбумина и ПКУ было показано, что возраст в начале диализа и преддиализное среднее АД — два наиболее важных фактора, определяющих выживаемость. При увеличении возраста в начале диализа на 1 год риск смерти возрастал на 5,3% (53% на 10 лет). На каждый 1 мм рт. ст. увеличения среднего АД перед диализом приходилось увеличение показателя смертности на 3,9% (39% на 10 мм рт. ст.). Риск смерти удваивался при наличии признаков атеросклероза или «опасных» причин, вызвавших ХПН. Риск смерти был в явной обратной зависимости от уровня альбумина. Напротив, Kt/V и м^2 в неделю и ПКУ не оказывали влияния на показатель смертности. С другой стороны, ДИ средних молекул значительно и позитивно влиял на его величину.

Показатель выживаемости сравнивался также в двух группах больных, разделенных в зависимости от среднего АД (САД):

1) пациентов, у которых САД было выше 98 мм рт. ст. (средний показатель в популяции); 2) пациентов с САД ниже 98 мм рт. ст. Для второй подгруппы показатель выживаемости был существенно выше. Более того, смертность от сердечно-сосудистых осложнений также была ниже (12,7 против 28,1 смертей на 1000 пациентов в год). Среднее САД в 1-й подгруппе было 107 мм рт. ст. (150/85).

К 1 января 1994 г. из 769 пациентов, получавших лечение диализом, 239 оставались на лечении к концу исследования, 260 — покинули центр живыми

(124 — подверглись пересадке, 139 — перевелись в другие центры, 23 — перешли на ПАПД), 270 пациентов умерли.

На первом месте из причин смерти стоят сердечно-сосудистые заболевания, включая внезапную смерть — 38,1%. Инфекции вышли на второе место (19,2%), опередив онкологию (9,6%) и другие причины. Наблюдаемые пропорции отличаются от данных, полученных в других исследованиях, особенно в отношении частоты смертей от сердечно-сосудистых заболеваний, которая, при сравнении с другими французскими исследованиями, в Тассине оказалась в 2—3 раза ниже.

ЭФФЕКТ ОТ УВЕЛИЧЕНИЯ ВРЕМЕНИ ДИАЛИЗА

103 пациента, которым время диализа было увеличено с 5 до 8 ч, не были отобраны. Все они лечились более 6 мес по 5-часовому расписанию. После 9 мес длительного диализа отмечено снижение преддиализного АД в среднем с 162/98 до 126/74 мм рт. ст. Гипотензивные препараты были отмечены у 54 пациентов из 55 через 3 мес после изменения программы. Последдиализный вес слегка уменьшился через 3 мес и вырос в среднем на 2,5 кг через 9 мес. Это прибавка в сухом весе связана с улучшением аппетита и нормализацией анаболических процессов. Гемотрансфузии были отменены всем 26 пациентам, которые до начала длительного диализа в них нуждались. Уровень гематокрита вырос с 24,4 до 29,4% без применения эритропоэтина. Уровень мочевины вырос с 29 до 31 ммоль/л, а креатинина — с 932 до 1014 мкмоль/л.

ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ выживаемости пациентов в разных центрах обычно дает невразумительные результаты, вследствие перемещения пациентов, разных уровней трансплантации, разной техники обработки результатов, влияния географических, этических факторов. Только сравнение, приведенное в данной работе, стандартизовано по возрасту, расовым признакам и причинам ХПН. Оно показало в 2—3 раза меньшую смертность среди пациентов в Тассине, в сравнении с такой же по возрасту, расе и причинам ХПН популяцией в США. Смертность и причины смерти у наших больных были сравнимы с таковыми для других французских диализных пациентов. Уровень смертности при длительном медленном диализе был ниже (52,4 против 99,8 смертей на 1000 пациентов в год). Наиболее выраженная разница отмечалась в показателе смертности от сердечно-сосудистых заболеваний — в 2—3 раза ниже в нашей серии. Длительный медленный диализ проводился в Тассине всем пациентам, что не позволило выявить зависимости смертности от продолжительности процедуры диализа, о которой сообщают другие авторы.

В настоящее время имеется тенденция характеризовать адекватность диализа только определением Kt/V и относить успешность диализного лечения исключительно к дозе Kt/V , которая при этом достигается. Мы, напротив, убеждены, что адекватная доза диализа должна гарантировать удаление как малых молекул, так и высокомолекулярных соединений.

Мы полагаем, что вредоносный эффект механистического анализа NCDS — в том, что в нем переоценивается роль мочевины и в прескрипционные методы определения минимальной дозы диализа вводится инструмент сомнительной ценности. Неадекватный диализ может быть определен при низком Kt/V , но адекватный диализ не может быть гарантирован при нормальных и даже высоких значениях Kt/V . Печально наблюдать, что использование Kt/V приводит к сокращению диализного времени.

Важность адекватного по калорийности и содержанию белка питания подтверждается многими исследованиями. Это адекватное белковое питание как таковое может зависеть, а может и не зависеть от адекватного Kt/V . Кроме того, некоторые сообщения подтверждают, что уремические токсины с молекулярной массой более 500 дальтон, даже если они не являются адекватными маркерами лечения, должны полноценно удаляться при адекватном диализе. Наш метод длительного медленного диализа включает как высокое потребление белка, так и высокий клиренс средних молекул, атрибутом которых является хороший уровень выживаемости.

Но еще более важен вклад нашего метода в дело контроля АД. Мы установили, что у диализных больных контроль АД снижает смертность от сердечно-сосудистых заболеваний. Данные, изложенные выше, подтверждают это. САД является фактором, определяющим выживаемость. Другие группы исследователей сообщают о похожих результатах своих изысканий. Это еще более существенно, если принять во внимание незначительное количество гипертоников в популяции Тассина. Как отмечал Scribner на заре развития диализа, контроль АД — первая необходимость для обеспечения выживаемости диализных пациентов. К 1970 г. удавалось контролировать АД при помощи ультрафильтрации у 90% диализных пациентов. Проблема поддержания сухого веса и контроля АД осложнилась после введения в практику высокоэффективного короткого диализа. Kramer показал более высокий уровень смертности у пациентов, леченных менее 12 ч в неделю. Wizemann продемонстрировал, что когда пациенты переводились с короткого на более продолжительный диализ, АД лучше поддавалось контролю, а потребность в гипотензивных средствах снижалась.

Резко возражая мнению ряда авторов, мы считаем, что использования гипотензивных медикаментов необходимо избегать. В самом деле, их применение делает более вероятным возникновение гипотензии в ходе диализа и затрудняет достижение пациентом сухого веса. У нас не было возможности установить, можно ли достичь сухого веса при продолжительности диализа менее 8 ч. Но что нам ясно, так это следующее: чем короче диализ, тем сложнее поддерживать сухой вес и контролировать АД.

Сокращение диализного времени означает увеличение частоты эпизодов гипотензии. У пациента создается плохое представление о диализной процедуре, и он стремится к дальнейшему ее сокращению. Для сестры это означает дополнительные трудности в достижении предписанного сухого веса, так как эпизоды гипотонии вынуждают ее снижать темп

фильтрации, вводить солевые растворы или отключать пациента раньше времени. Большое число гипотензивных эпизодов часто подвигает врача на увеличение сухого веса и повышение содержания натрия в диализате. Это вызывает у пациента жажду, и он набирает больший вес между диализами. Результатом этого являются солевая перегрузка пациента и повышение АД. Увеличение объема ультрафильтрации вновь увеличивает риск интрадиализной гипотонии. Повышение АД приводит к назначению гипотензивных, риск выраженной гипотонии на фоне ультрафильтрации возрастает еще более. Кроме того, гипертрофия левого желудочка, связанная с гипертензией, уменьшает адаптационные возможности сердца на фоне выраженных объемных колебаний. Это еще более увеличивает риск гипотонии в ходе диализа. Объем ультрафильтрации теперь контролируется не диализным аппаратом, а в зависимости от возможностей пациента. Интрадиализная гипотония и интердиализная гипертензия взаимно усугубляют свою выраженность.

Важно отметить, что сокращение диализного времени усиливает последидиализную усталость. Так, многие пациенты, леченные коротким диализом, отмечают, что должны провести в постели несколько часов после диализа, чтобы почувствовать себя лучше и вернуться к нормальной активности. Напротив, наши пациенты отличаются нормальной активностью немедленно после диализа.

Увеличение продолжительности диализа имеет и другие положительные стороны. Снижается острая флуктуация жидкостей и электролитов и «нефизиологичность» диализа. Увеличивается время контакта пациента с персоналом. Депрессия, наиболее часто встречающаяся у диализных пациентов, распознается раньше, и раньше начинается лечение. Предписанная диализная доза достигается значительно проще, не требуется доводить каждый элемент процедуры до его максимума, гораздо большим становится запас прочности и пространство для исправления ошибок. Нельзя недооценивать это обстоятельство: при работе изо дня в день длительный медленный диализ гораздо более прост в реализации, чем высококачественный короткий. При коротком диализе с использованием высокого потока крови и высокоэффективного диализатора можно добиться очень высокой диализной дозы. Адекватное питание обеспечить более сложно, как показано Blagg: малейшая небрежность в ходе диализа приводит к снижению аппетита, недостаточному потреблению белка и калорий. В то же время, катаболизм, индуцируемый диализом, требует увеличения потребления белка и калорий.

Некоторые авторы сосредотачивают внимание на вкладе АД в выживаемость диализных пациентов. Недостаточный контроль АД, как показано в исследованиях с использованием мониторов Холтера, обнаружен почти у всех диализных пациентов. Гипертрофия левого желудочка — независимый фактор ри-

ска у диализных пациентов. Чаще всего связанная с гипертензией, она зависит также от анемии, свойств артериовенозной фистулы, перегрузки жидкостью и увеличения жесткости сосудистой стенки. Тот факт, что 98% наших пациентов имеют нормальное АД без применения гипотензивных после 3 мес диализного лечения, и что такой же эффект достигнут у пациентов, ранее лечившихся по программе 3 раза по 5 ч, впечатляет. Эти результаты сочетаются с данными о хорошем контроле АД у пациентов на ПАПД, также очень медленной процедуре.

Гипертензия при ХПН в первую очередь связана с перегрузкой жидкостью, но также и с действием системы ренин-ангиотензин, повышением жесткости стенки сосудов, активностью симпатической системы и, возможно, с накоплением асимметричного диметиларгинина (ADMA), мощного ингибитора синтазы окиси азота. Этот факт подтверждает важность вопроса, поднимаемого Ritz и соавт.: помогает ли лучшее удаление ADMA более адекватно контролировать АД при увеличении диализной дозы? Наши данные не дают ответа на этот вопрос. До нынешнего времени уровень ADMA у наших пациентов не определялся. С практической точки зрения, наблюдения Sulkova и Valek, а также Shen (неопубликованные данные) об адекватном контроле АД при коротком диализе подтверждают это предположение. Срочно необходимы исследования для подтверждения этого факта при коротком и сверхкоротком диализе. Это может быть более полезно, чем все остальные кооперативные исследования, базирующиеся на сравнении разных показателей Kt/V . По крайней мере, последние могли бы включать одновременно с подсчетом Kt/V по мочеvine и легко измеряемую зависимость: АД и времени диализа. Нужно ли понизить тот показатель АД, к которому надо стремиться у диализных пациентов? По нашему опыту, чем ниже АД, тем ниже смертность от сердечно-сосудистых осложнений. Это было также показано в неуремической популяции.

Суммируя, можно сказать, что продолжительность диализа у отдельно взятого пациента должна определяться как возможно большая, время необходимо для достижения адекватной дозы диализа по малым и средним молекулам, время необходимо для удаления избыточной жидкости и контроля АД. Адекватность диализа зависит от этих моментов, но ни один из них не может рассматриваться в отрыве от остальных.

Как мы видели, задача на будущее — перспективные попытки разработать новые режимы, использующие утонченную технику ультрафильтрации и достижения большой диализной дозы, которые могли бы сделать допустимым сокращение диализного времени без принесения в жертву контроля над АД и без развития последидиализной усталости.

Поступила в редакцию 14.09.98 г.

