

На правах рукописи



ГУБАРЬ Николай Яковлевич

**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕДИЛЮЦИОННОЙ ГЕМОДИАФИЛЬТРАЦИИ У БОЛЬНЫХ С
ТЕРМИНАЛЬНОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.00.48 – Нефрология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук



Санкт-Петербург

2008

Работа выполнена в ГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздравсоцразвития РФ

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор Смирнов Алексей Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор Шишкин Александр Николаевич

доктор медицинских наук, профессор Арьев Александр Леонидович

Ведущее учреждение: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» Минздравсоцразвития РФ

Защита диссертации состоится «9» февраля 2009 г. в 15¹⁵ часов на заседании Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций Д 208.090.01 при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете имени академика И.П.Павлова (197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, д. 6/8).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова.

Автореферат разослан «5» февраля 2008 г.

Ученый секретарь Совета по защите докторских и кандидатских диссертаций
доктор медицинских наук, профессор

Т.В. Антонова

Актуальность проблемы

В середине прошлого столетия внедрение гемодиализа в повседневную практику позволило продлить жизнь ранее обреченным больным. Однако, данный метод заместительной почечной терапии, моделируя экскреторную функцию почек в основном с помощью физико-химического процесса диффузии, не мог полностью решить проблем коррекции обмена веществ при терминальной почечной недостаточности (Lowrie E. et al., 1990). Постепенно, с увеличением продолжительности жизни пациентов на гемодиализе, вследствие прогрессирования метаболических нарушений, на первый план выдвинулись клинические проблемы, обусловленные расстройствами углеводного, липидного, белкового, кальций-фосфорного обменов (Phelan P. et al., 2008; Cruz D. et al., 2008). Так, например, прогрессирование уремической дислипопротеидемии привело к ускоренному атерогенезу у больных, получающих лечение гемодиализом и к возрастанию сердечно сосудистой смертности (London G. et al., 2007; Ostermann M., 2008; Barri Y., 2008). В результате доля сердечно-сосудистых заболеваний в общей структуре летальности на диализе в настоящее время составляет от 40% до 50% (Culleton B.F. et al., 1998; Kunz K. et al., 1999), а риск смерти от ИБС у данной категории больных примерно в 20 раз выше, чем в общей популяции населения (Chauveau P. et al., 1993; Bostom A.G. et al., 1997). Весомую роль в клинической картине у данного контингента пациентов стали играть нарушения кальций-фосфорного обмена (Haas T. et al., 1991), клинически проявляющиеся симптомами тяжелого вторичного гиперпаратиреоза (McCarley P.V. et al., 2008). Существенное значение в динамике показателей смертности и выживаемости у пациентов на хроническом гемодиализе имеют так же нарушения белкового обмена (Akgul A. et al., 2008), тяжелые проявления диализного амилоидоза (Warren D.J. et al., 1975), анемии (Eckard K.U. et al., 2000).

Появление большинства из этих проблем было обусловлено не только потерей вклада инкреторной функции почек в регуляцию гомеостаза, но и так же связано с недостаточным очищением крови от токсических веществ (Chanard J. et al., 1982). Диффузия – перенос веществ по градиенту концентрации через полупроницаемую мембрану, которая происходит на гемодиализе, не позволяет элиминировать достаточный спектр среднемолекулярных веществ (Leyboldt J.K. et al., 1991). В связи с этим – в середине 70-х годов была предложена и внедрена методика (Henderson L.W., 1982), основанная на конвекционном массопереносе через высокопроницаемую мембрану больших объемов ультрафильтра и растворенных в нем средне- и низкомолекулярных веществ (процесс конвекции). Первоначально широкому внедрению в повседневную практику гемодиализа мешали серьезные технические сложности и высокая себестоимость процедуры, обусловленная необходимостью использования больших объемов (до 40-45 литров) стерильного, апиrogenного замещающего раствора «в мешках» на каждую процедуру (Lisaght M. J. et al., 1986). В середине 90-х годов была предложена модификация – гемодиализация он-лайн, которая позволила изготавливать

замещающий раствор (субституат) из диализирующего в ходе самой процедуры заместительной почечной терапии. (Canaud B. et al., 2000). Большие объемы обмена субституата в результате процессов конвекции позволяют добиться высокой эффективности в элиминации среднемолекулярных токсинов.

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

Таким образом, для более широкого применения различных модификаций гемодиализации в клинике назрела необходимость в разработке научно-обоснованных показаний к его использованию.

Цель исследования

На основании изучения динамики клинико-лабораторных показателей оценить эффективность применения предиллюционной гемодиализации, как реабилитационной процедуры у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом.

Задачи исследования

1. Изучить суточную динамику артериального давления, у больных, получающих терапию предиллюционной гемодиализацией.
2. Оценить влияние конвекционной методики на выраженность анемии.
3. Оценить степень воздействия предиллюционной гемодиализации на показатели белкового, липидного и кальций-фосфорного обмена.
4. Определить воздействие предиллюционной гемодиализации на сывороточный уровень гомоцистеина.
5. Проанализировать воздействие гемодиализации на показатели качества жизни больных с терминальной стадией почечной недостаточности по данным опросника SF-36.

Научная новизна

Впервые показано, что включение процедур предиллюционной гемодиализации в программу лечения имеет существенное реабилитационное воздействие на пациентов с терминальной почечной недостаточностью, получающих заместительную почечную терапию хроническим гемодиализом.

Применение предиллюционной гемодиализации в программе лечения и реабилитации пациентов с терминальной почечной недостаточностью позволяет существенно уменьшить выраженность анемии, проявления вторичного гиперпаратиреоза, хронического воспалительного стресса и способствует коррекции артериальной гипертензии.

Назначение полуторамесячного курса сеансов преддилюционной гемодиализации приводит к улучшению показателей качества жизни у больных с терминальной почечной недостаточностью.

Практическая значимость работы

Результаты проведенных исследований, позволяют более рационально осуществлять выбор методов заместительной терапии у больных с терминальной почечной недостаточностью в зависимости от клинической ситуации и наличия различных осложнений.

Гемодиализация может быть использована в общей системе реабилитации больных с анемией, нестабильной гемодинамикой, нарушениями липидного и кальций-фосфорного обменов, для коррекции гипергомоцистемии, как одного из главных факторов атерогенеза у диализных больных, и одновременно с этим, позволяет существенно улучшить показатели качества жизни больных, по сравнению со стандартным гемодиализом.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение преддилюционной гемодиализации эффективно корригирует показатели артериальной гипертензии, анемии, гиперфосфатемии и хронического воспалительного стресса, а так же повышает качество жизни больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих терапию хроническим гемодиализом.

2. Гемодиализация может использоваться в интермитирующем режиме в качестве реабилитационной процедуры у пациентов с терминальной почечной недостаточностью.

3. Назначение гемодиализации требует более тщательного контроля уровня альбумина и общего белка, а так же дополнительной нутритивной поддержки.

Апробация работы

Результаты исследования и основные положения работы были представлены в виде докладов и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии «Нефрология» СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова (2003, 2004, 2005, 2008).

Внедрение результатов исследования

Результаты работы внедрены в практику обследования и лечения больных отделений хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова и больницы №26 г. Санкт-Петербурга, используются в учебном процессе на факультете постдипломного образования СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания пациентов и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций, а также списка цитируемой литературы. Работа иллюстрирована 23 таблицами и 21 рисунком. Библиографический указатель включает названия 21 работы отечественных авторов и 233 иностранных.

Публикации

По теме диссертационного исследования опубликовано 7 научных работ, в том числе 3 статьи в рекомендованных ВАК журналах.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Пациенты и методы

Общее количество обследованных в ходе нашей работы пациентов составило 86 человек, получавших лечение в отделении хронического гемодиализа СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова. В дальнейшем, при рандомизации выборки, было выделено 46 пациентов, которые были разделены на две группы: основной группе (25 пациент) вместо процедуры (ГД) гемодиализа проводилась предилюционная он-лайн (ГДФ) гемодиализация в среднем 13,5 часов в неделю; контрольная группа (21 пациент) получала хронический гемодиализ той же продолжительности. Как гемодиализ, так и гемодиализация выполнялись в бикарбонатном режиме.

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

Предилюционная он-лайн гемодиализация выполнялась на аппаратах Bellco Formula 2000 (Bellco S.p.a. (Италия)) на диализаторах PHF 0719 (Bellco S.p.a. (Италия)).

ГДФ проходила в режиме предилюции, со скоростью подачи замещающего раствора 120 мл/мин, в зависимости от скорости кровотока (в среднем скорость замещения составляла 1/2 – 1/3 от кровотока). За одну процедуру объем инфузии субституата составлял 32,0±3,4л.

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

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

Определение липидного спектра (холестерин, α -холестерин, триглицериды) проводили энзиматическим колориметрическим методом. Кроме того, определялись ЛП(α) иммунотурбодиметрическим методом с использованием реактива Randox на приборе ADVJA-1650 (Bayer, Германия), и АпоA₁ и АпоВ – методом кинетической иммунонефелометрии с использованием реактивов Beckman Coulter на приборе Агау-360 (Beckman).

Определение общего гомоцистеина в плазме крови больных производили посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии по оригинальной методике, разработанной в лаборатории биохимии НИЦ СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова (Жлоба А.А., Блашко Э.Л., 2002).

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

Помимо рутинного определения в плазме крови пациентов фосфат-иона, ионизированного кальция и общего кальция, проводили определение паратиреоидного гормона интактным иммунохимическим анализом с использованием электрохемилюминесценции с применением реактива "Roche Diagnostics" на анализаторе "Elecsys 1010" (Hoffmann-La Roche (Германия))

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

Результаты обрабатывались с использованием программы Statistica 6.0 и представлены в виде $M \pm SD$. Оценка достоверности различий средних величин и относительных показателей проводилась с использованием t-критерия (критерия Стьюдента). Применялись ранговые корреляции Спирмена, критерии Вилкоксона, Манна-Уитни. Критический уровень достоверности принимали равным 0,05.

Собственные данные и их обсуждение.

Показатели эффективности внепочечного очищения

В ходе нашей работы, у пациентов ГДФ и ГД проводился динамический контроль за показателями степени очистки в ходе сеанса заместительной почечной терапии. Для этого использовались стандартные показатели КТ/V и URR%. Несмотря на то, что используемый нами метод - преддилюционная он-лайн ГДФ – подразумевает под собой введение замещающего раствора непосредственно в кровь больного перед диализатором и тем самым снижает должный градиент концентрации, большие объемы ультрафильтрации, достигавшие 35 л за один сеанс, позволили достичь значимых изменений

указанных выше показателей у пациентов основной (ГДФ) группы: URR (%) $62,5 \pm 9,15$; $71,1 \pm 8,53$ ($p=0,001$) КТ/V $1,29 \pm 0,34$; $1,67 \pm 0,45$ ($p=0,002$).

Принимая во внимание полученные нами данные, можно говорить, о положительном влиянии предилюционной гемодиализации на показатели дозы диализа. Несмотря на падение градиента концентрации из-за дилуции замещающего раствора до диализатора, адекватные объемы обмена позволили избежать недостаточного удаления низкомолекулярных веществ.

Показатели суточного мониторирования артериального давления

Пациентам из основной группы проводилось суточное мониторирование артериального давления (АД) в междиализный период в начале и по окончании шестинедельного периода наблюдения. Время постановки монитора соответствовало таковому на представленных графиках. При анализе полученных данных было выявлено, что после окончания 6 недельного курса лечения ГДФ уровень среднего АД в ночное время достоверно отличался показателя, зарегистрированного до начала терапии ГДФ (рис. 1).

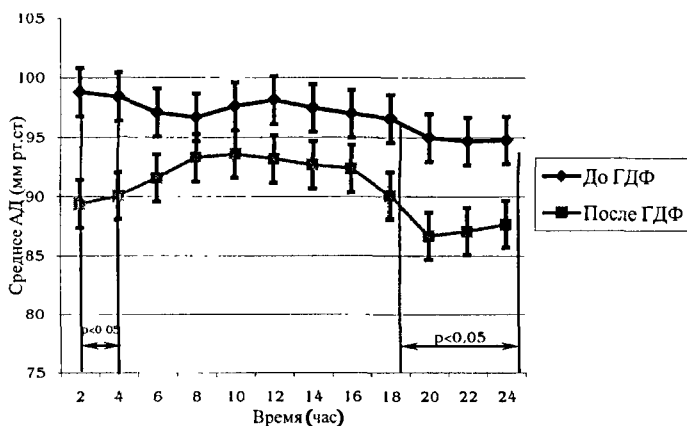


Рис. 1. Показатели уровня среднего артериального давления (мм.рт.ст) в основной группе больных в начале и в конце периода наблюдения.

Эти данные совпадают с результатами сравнения пациентов основной группы (ГДФ) по уровню ночного снижения диастолического давления в начале и по окончании периода наблюдения. Было выявлено увеличение группы дипперов с 22% до 55%, как за счет снижения количества пациентов в группе нондипперов (с 62% до 38%), так и за счет уменьшения численности найтпикеров (с 16% до 5%).

По окончании периода наблюдения, в ходе повторного мониторирования артериального давления, были выявлены достоверные различия в степени снижения диастолического давления: до начала наблюдения она составляла 8,2%, после окончания наблюдения – 12,6% ($p < 0,05$). Таким образом, по данному показателю пациентов можно было бы отнести к группе дипперов,

однако, недостоверность изменений снижения систолического давления (8,0% до лечения ГДФ против 9,2% после него; $p > 0,05$) не позволило это сделать в силу малой выборки.

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

Показатели липидного обмена

Оценка нарушений липидного обмена включала в себя развернутый анализ липидного спектра крови с определением аполипопротеина А1 (АпоА1), аполипопротеина В и липопротеина а. После окончания наблюдения статистически значимые изменения между основной и контрольной группами были отмечены в показателях -холестерина ($0,92 \pm 0,25$ ммоль/л; $1,25 \pm 0,45$ ммоль/л; $p = 0,004$) и, соответственно, коэффициента атерогенности ($4,26 \pm 3,10$; $3,51 \pm 1,70$; $p = 0,03$).

Полученные в ходе нашего наблюдения данные, указывают на возрастание уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Основная функция ЛПВП - обратный транспорт холестерина из периферических тканей в печень для дальнейшего катаболизма, что напрямую связывает этот показатель с коэффициентом атерогенности. При оценке эффективности воздействия типа заместительной почечной терапии на показатели липидного спектра методом непараметрического статистического анализа было выявлено достоверное повышение уровня АпоА1, структурного белка ЛПВП, при лечении ГДФ по сравнению с ГД (Z-критерий = -2,31, $p = 0,02$). До конца механизм этих изменений не вполне ясен. Однако следует учитывать общее положительное влияние самой ГДФ на функционирование печени, за счет элиминации более широкого спектра токсических веществ, и снижением общей интоксикационной нагрузки.

Гомоцистенин – предиктор прогрессии атеросклероза

Изучение концентрации гомоцистеина у пациентов, получавших терапию ГДФ, выявило следующие изменения (табл. 1).

Таблица 1

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

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

Полученные в ходе нашего наблюдения за больными результаты указывали на достоверное снижение концентрации общего гомоцистеина в плазме крови больных основной группы, по сравнению с контрольной ($30,95 \pm 13,4$ мкмоль/л; $25,19 \pm 11,1$ мкмоль/л; $p=0,01$). Применение преддилюционного варианта гемодиализации с введением больших объемов замещающего раствора в кровеносное русло пациента до диализатора могло привести к диссоциации цистеиновой связи между димером гомоцистеина и белком переносчиком с последующим интенсивным удалением свободного гомоцистеина.

Показатели белкового обмена

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

Хорошо известно, что развитие нутритивных нарушений характерно для больных хронической болезнью почек. Высокий риск возникновения белково-

энергетической недостаточности у данного контингента связан с целым рядом причин: снижение потребления основных нутриентов, увеличение их потерь, тяжелые метаболические нарушения.

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

Микровоспалительный стресс

В качестве интегрального параметра, характеризующего состояние микровоспаления (inflammation) у пациентов, мы выбрали С-реактивный белок (СРБ), в настоящее время считающийся наиболее адекватным показателем воспаления.

В ходе стандартной процедуры гемодиализа попадание микробных или вирусных тел в организм пациента практически невозможно; вместе с тем, применение гемодиализации не исключает возможность диффузирования олигопептидов и бактериальных эндотоксинов в кровь, за счет механизмов обратной диффузии и фильтрации, что приводит к активации моноцитов, нейтрофилов и факторов комплемента. В результате, в организме пациента формируется состояние, обозначаемое в современной нефрологической литературе термином хронический воспалительный стресс.

В нашей работе определение С-реактивного белка проводилось высокочувствительным количественным иммуноферментным методом. Достоверные изменения показаны для уровня СРБ в группе больных, получавших терапию ГДФ ($5,34 \pm 7,3$ мг/л в начале наблюдения; $2,77 \pm 3,5$ мг/л по окончании наблюдения; $p=0,02$). На момент начала наблюдения достоверных различий между пациентами, основной (ГДФ) и контрольной (ГД) групп не выявлялось: $5,34 \pm 7,30$ мг/л против $7,20 \pm 8,86$ мг/л ($p=0,36$), тогда как по

окончании 6 недельного периода наблюдения отмечались достоверные различия за счет указанного снижения концентрации СРБ в группе больных, получавших терапию ГДФ: $2,77 \pm 3,51$ мг/л против $7,87 \pm 8,30$ мг/л ($p=0,00011$).

Исходя из физико-химических свойств СРБ, можно предполагать, что незначительная часть молекулярного пула, циркулирующего в плазме крови больного, может быть элиминирована через высокопроницаемую мембрану. Кроме того, экспрессию синтеза СРБ в печени стимулирует ИЛ-6. Другие провоспалительные цитокины, в первую очередь, интерлейкин-1 и фактор некроза опухоли- α , опосредованно участвуют в регуляции синтеза этого белка. Молекулярная масса названных пептидов значительно ниже массы СРБ; они находятся на пограничном уровне между средне- и высокомолекулярными веществами (24-17 кДа). Удаление этих предикторов микровоспалительного стресса более существенно при применении конвекционных методик и способно опосредованно приводить к снижению концентрации С-реактивного белка.

Анемия

В ходе нашей работы проводился динамический контроль показателей красной крови. На начальном этапе наблюдения за больными основной и контрольной групп достоверных различий по показателям уровня гемоглобина ($92,8 \pm 15,8$ г/л; $84,9 \pm 18,8$ г/л; $p=0,130$) и гематокрита ($28,9 \pm 5,0$; $26,52 \pm 4,4$; $p=0,09$) выявлено не было. По истечении 6 недельного срока средние значения концентрации гемоглобина ($96,7 \pm 14,5$ г/л; $84,0 \pm 17,7$ г/л; $p=0,010$) и гематокрита ($30,5 \pm 4,7$; $26,2 \pm 4,4$; $p=0,003$) оказались достоверно выше у больных основной группы по сравнению с больными, получавшими терапию ГД. При этом дополнительной терапией направленной на стимуляцию эритропоэза больные не получали, а, следовательно, подобную динамику, в первую очередь, можно связать со снижением общетоксической супрессии на эритроцитарный росток. Следует отметить, что гемоконцентрация, как причина возрастания уровня гемоглобина и гематокрита была исключена, поскольку одновременно осуществлялся контроль уровня междиализных прибавок массы тела пациентов.

Состояние кальций-фосфорного обмена

Вторичный гиперпаратиреоз является одной из серьезных причин заболеваемости и смертности больных на диализе. Известно, что гиперпаратиреоз представляет собой типичное осложнение диализа, в основе которого лежит, задержка фосфатов, гипокальциемия и дефицит активных метаболитов витамина D. Пациент, получающий диализную терапию, обычно имеет положительный баланс фосфора в организме. Именно поэтому гиперфосфатемия и ее последствия в виде вторичного гиперпаратиреоза и кальцифилаксии представляют собой частое осложнение длительной заместительной терапии.

У всех пациентов определяли сывороточную концентрацию фосфат иона перед подключением к аппарату «искусственная почка» и по окончании процедур ГД и ГДФ. При оценке динамики элиминации фосфат иона в начале наблюдения и в конце проводимого исследования – по истечении 6 недельного срока – значимых различий в изменении концентрации фосфатов выявлено не было. Как ГДФ ($2,19 \pm 0,76$ ммоль/л против $1,16 \pm 0,34$ ммоль/л в начале наблюдения, $p < 0,00001$; $1,86 \pm 0,62$ ммоль/л против $0,94 \pm 0,24$ ммоль/л по окончании наблюдения; $p < 0,001$), так и ГД ($0,94 \pm 0,24$ ммоль/л против $1,86 \pm 0,53$ ммоль/л в начале наблюдения, $p < 0,0001$; $1,03 \pm 0,29$ ммоль/л против $0,99 \pm 0,29$ ммоль/л по окончании наблюдения, $p < 0,001$) приводят к значительному снижению фосфат иона в крови. Степень этой коррекции одинакова, однако по завершении курса терапии ГДФ было отмечено значимое снижение предсессионного уровня неорганического фосфата ($2,19 \pm 0,76$ ммоль/л; $1,86 \pm 0,62$ ммоль/л; $p = 0,015$)

У всех пациентов основной (ГДФ) и контрольной (ГД) групп также определяли содержание паратиреоидного гормона (ПТГ) в начале и в конце исследования. При неизменности этого показателя в контрольной группе, у больных, получавших заместительную почечную терапию ГДФ была обнаружена тенденция к снижению паратгормона ($102,6 \pm 100,2$ пмоль/л до начала исследования против $84,7 \pm 97,6$ пмоль/л по окончании исследования), однако значимые различия зафиксированы не были ($p > 0,05$).

Принимая во внимание, что в основной группе наибольший интерес представляли пациенты с повышенным уровнем паратиреоидного гормона, была выделена отдельная подгруппа ($n=10$) с выраженными клинико-лабораторными проявлениями вторичного гиперпаратиреоза. Получены достоверные различия уровня ПТГ ($229,48 \pm 72,96$ пмоль/л; $202,07 \pm 85,00$ пмоль/л; $p = 0,038$)

Выделение подгруппы с повышенным уровнем ПТГ среди пациентов, получавших терапию ГДФ, выявило достоверное снижение его плазменной концентрации. Это может свидетельствовать о том, что несмотря на избыточную продукцию, элиминация среднемолекулярного паратиреоидного гормона преобладает при применении преддиализной он-лайн гемодиализации.

Таким образом, пропорциональные уменьшения концентрации фосфатов в ходе сеанса ГДФ не уступающие по величине происходящему на ГД, на фоне постоянного сокращения содержания ПТГ позволило достоверно снизить уровень предсессионного фосфата при реабилитационном курсе ГДФ.

Оценка показателей «качества жизни» пациентов

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

Использование непараметрического критерия Вилкоксона для парных сравнений выявило достоверность изменений по 5 параметрам опросника SF-

36, характеризующих как физическую активность так и психологический статус пациентов, с их достоверным возрастанием у пациентов основной группы. (табл. 2)

Таблица 2

Показатели качества жизни в группе пациентов ГДФ

| Показатель (в баллах) | Пациенты ГДФ (n=25) M±SD | | Z | p |
|---|-----------------------------|-------------------------|------|-------|
| | Начало наблюдения | Окончание наблюдения | | |
| Физическое функционирование | 38,63±19,24 | 48,18±26,29 | 2,02 | 0,04 |
| Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием | 2,27±7,53 | 31,81±41,96 | 2,02 | 0,04 |
| Интенсивность боли | 38,36±25,16 | 42,09±14,03 | 0,94 | 0,34 |
| Общее состояние здоровья | 25,9±11,36 | 38,36±14,36 | 252 | 0,01 |
| Жизненная активность | 30,9±12,41 | 45,9±18,00 | 2,80 | 0,005 |
| Социальное функционирование | 43,8±14,84 | 51,1±21,25 | 1,82 | 0,07 |
| Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием | 33,3±44,72 | 51,5±43,11 | 1,82 | 0,06 |
| Психическое здоровье | 47,9±16,66 | 62,9±16,88 | 2,66 | 0,007 |

Подобные изменения характеризуют гемодиализацию как более физиологичный метод заместительной почечной терапии. Это подтверждает достоверным возрастанием показателей из группы психологических компонентов здоровья – жизненной активности и психического здоровья.

Выводы

1. Использование преддилюционной гемодиализации у пациентов с терминальной почечной недостаточностью сопровождается нарастанием показателей адекватности диализа.
2. Гемодиализация способствует уменьшению выраженности артериальной гипертензии преимущественно за счет снижения диастолического давления и сокращает долю nondipperов.
3. Применение гемодиализации приводит к достоверному увеличению уровня гемоглобина и гематокрита по сравнению с процедурой стандартного гемодиализа.
4. Гемодиализация в течение полутора месяцев приводит к снижению степени выраженности гипергомоцистемии, к повышению содержания липопротеидов высокой плотности и аполипопротеина A1, к уменьшению уровня С-реактивного белка крови, что может рассматриваться в качестве потенциального антиатерогенного эффекта.
5. Курс преддилюционной гемодиализации достоверно уменьшает концентрацию неорганического фосфора, определяемого до сеанса заместительной почечной терапии.

6. Полуторамесячный курс (20 сеансов) гемодиализа хорошо переносится больными и характеризуется возрастанием показателей качества жизни.

Практические рекомендации

1. Положительные эффекты гемодиализа при применении в течение 1,5 месяцев, в виде повышения эффективности процедуры, улучшения показателей качества жизни, позволяет рекомендовать данный метод в качестве реабилитационной процедуры у больных с терминальной почечной недостаточностью, получающих регулярные сеансы гемодиализа.
2. Гемодиализ следует назначать больным с высоким риском атерогенеза, с нестабильной гемодинамикой, и с выраженными явлениями вторичного гиперпаратиреоза, с уровнем паратиреоидного гормона выше 150 пмоль/л.
3. Поскольку гемодиализ в течение полутора месяцев может приводить к умеренному снижению уровня общего белка и альбумина сыворотки крови, требуется дополнительная нутритивная поддержка протеинами высокой биологической ценности в дозе 10 г в сутки.

Список работ, опубликованных по теме диссертации:

1. Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д. Современные конвекционные методы терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Сообщение I // Нефрология. – Том 9, № 2. – 2005. – С.42-47.
2. Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д. Современные конвекционные методы терапии больных с хронической почечной недостаточностью. Сообщение II // Нефрология. – Том 9, № 4. – 2005. – С.13-18.
3. Васильев А.Н., Губарь Н.Я., Смирнов А.В., Суглобова Е.Д. Опыт применения преддилюционной on-line гемодиализа у больных с терминальной почечной недостаточностью // Нефрология. – Том 12, № 4. – 2008. – С.36-44.
4. Васильев А. Н., Губарь Н. Я., Левыкина Е. Н., Суглобова Е. Д. Коррекция анемии у больных, получавших заместительную почечную терапию преддилюционной on-line гемодиализом / IV Конференция РДО (11-13 сентября 2005 г., г. Санкт-Петербург) // Нефрология и диализ. – 2005. – Том 7, № 3. - С. 347.
5. Васильев А. Н., Губарь Н. Я., Левыкина Е. Н., Суглобова Е. Д. Снижение концентрации общего белка в плазме крови больных, страдающих терминальной стадией ХПН, в ходе заместительной терапии преддилюционной on-line гемодиализом / IV Конференция РДО (11-13 сентября 2005 г., г. Санкт-Петербург) // Нефрология и диализ. – 2005. – Том 7, № 3. - С. 282-283.
6. Васильев А. Н., Губарь Н. Я., Левыкина Е. Н., Суглобова Е. Д. Динамика сывороточного альбумина у пациентов, страдающих терминальной стадией ХПН, получающих терапию преддилюционной on-line гемодиализом // «Нефрология в XXI веке» / Научно-практическая

- конференция, посвященная 10-летию медицинского факультета (19-20 октября 2005 г.), Материалы. – Санкт-Петербург, 2005. – С.5.
7. Васильев А. Н., Губарь Н. Я., Левыкина Е. Н., Суглобова Е. Д. Влияние преддилюционной гемодиализации на динамику показателей гематокрита и гемоглобина у больных с терминальной почечной недостаточностью // «Нефрология в XXI веке» / Научно-практическая конференция, посвященная 10-летию медицинского факультета (19-20 октября 2005 г.), Материалы. – Санкт-Петербург, 2005. – С.6.

ЛП № 000067 от 20.01.1999
ПЛД № 69-462 от 30.12.1999
Подписано в печать 29.12.2008 г. Формат 60x90 1/16.
П.л. 2. Тираж 100 экз. Заказ № 41.

Издательство ООО "Анатолия"
199178, Санкт-Петербург, В. О., 14-я линия, 39